

**LES
TENDANCES ACTUELLES
DE
LA THÉRAPEUTIQUE
DE LA GOUTTE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Mars 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emile POMMATAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 11 Octobre 1925, à VILLECHENEVE (Rhône)



LYON
BOSC Frères
Imprimeurs-Editeurs
42, quai Gailleton, 42

—
1954

LES TENDANCES ACTUELLES DE LA THERAPEUTIQUE
DE LA GOUTTE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1953 1954. — N° 97

**LES
TENDANCES ACTUELLES
DE
LA THÉRAPEUTIQUE
DE LA GOUTTE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 23 Mars 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emile POMMATAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 11 Octobre 1925, à VILLECHENÈVE (Rhône)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Editeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1954

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire
Doyen.
Assesseur.

M. A. LEPINE.
M. HERMANN.
M. GATE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART,
PIERY, CADE, PATEL, FAYRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique médicale infantile et hygiène du 1^{er} âge
Clinique ophtalmologique
Clinique d'oto-rhino-laryngologie
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphique
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique gyriécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Histologie
Pharmacie et Pharmacologie
Botanique et Cryptogamie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie
Médecine du travail
Parasitologie et Pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
Chimie organique et Toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et Climatologie
Anatomie
Pathologie interne
Chimie biologique et médicale
Pathologie chirurgicale
Biologie médicale
Pharmacie galénique
Médecine légale et Déontologie
Thérapeutique
Hygiène
Propédeutique chirurgicale

MM. FROMENT.
P. RAVAUT
SANTY.
WERTHEIMER.
BERNHEIM.
BONNET.
REBATTU.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
NOEL
LEULIER.
NETIEN.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTIUS.
(détaché à Beyrouth)
MAZEL.
GARIN.
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEMAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
JOURDAN.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
BERTRAND



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique..... M. BANSSILLON.

Pharmacie et Pharmacologie DREVON.

Chimie organique et Toxicologie BADINAND

MAITRES DE CONFERENCES — AGREGES

Physique biologique BERGER.
Parasitologie COUDERT.
Physiologie CHATONNET.
Physiologie CIER.

Parasitologie ROMAN.
Histologie TUSQUES
Chimie biologique R. CREYSSSEL
Bactériologie BERTOYE.

AGREGES EN EXERCICE

MM.
Pathologie médicale BRUN.
Pathologie médicale M. GIRARD.
Pathologie médicale P. GIRARD.
Pathologie médicale JEUNE.
Pathologie médicale VACHON.
Pathologie médicale GALY.
Pathologie médicale GONIN.
Pathologie chirurgicale BERARD.
Pathologie chirurgicale DARGENT.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES.
Pathologie chirurgicale LABRY.
Pathologie chirurgicale MANSUY.
Pathologie chirurgicale TRILLAT.
Pathologie chirurgicale GUILLET.
Obstétrique BROCHIER.

MM.
Obstétrique MAGNIN
Obstétrique MATHIEU.
Anatomie pathologique GUICHARD
Orthopédie MARION.
Anatomie LATARJET
Neuro-chirurgie LECUIRE.
Oto-rhino-laryngologie MAYOUX.
Ophtalmologie PAUFIQUE
Urologie PERRIN.
Dermato-syphiligraphie THIERS.
Médecine légale et Médecine du Travail ROCHE.
CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGÉ
Hygiène BENAZET.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. P. RAVAUT ; Assesseurs : MM. DELORE,
TRILLAT et VACHON.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

Je dédie ce travail :

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A MES FILLES

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PAUPERT-RAVAULT

Le semestre passé dans son service a été le couronnement de notre internat, car nul ne peut autant que lui allier une profonde sagesse dans le diagnostic et la thérapeutique à une science universelle dont aucun sujet n'est étranger. Il a toujours été pour nous plein de bonté et de bienveillante simplicité. Il nous a confié le sujet de cette thèse, mais c'est avec quelques craintes que nous lui livrons ce travail, car c'est un sujet qui lui est particulièrement cher. Nous espérons cependant ne pas trop le décevoir. Nous le prions de croire à notre respectueuse gratitude et à notre profond dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELORE

Nous ne saurions exprimer tout ce que nous lui devons, car il n'a cessé depuis notre semestre à l'Antiquaille de nous prodiguer un soutien et un appui paternels dans des circonstances variées de notre vie. Sa prodigieuse activité médicale et sociale, ses qualités humaines en font pour nous un exemple dont nous espérons être digne. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici toute notre reconnaissance et notre respectueuse affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. VACHON

Notre semestre passé aux Charpenes est un des meilleurs souvenirs de notre internat. Il a su nous séduire au lit du malade par la précision de son diagnostic et la clarté prodigieuse de son intelligence. Puis à la table du réfectoire il se mêlait avec simplicité à nos discussions et nous étonnait tous par l'étendue et la finesse de ses connaissances artistiques et littéraires. Il nous est agréable de le remercier de nous avoir fait l'honneur d'être parmi nos juges ; qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. TRILLAT

Au cours de notre premier semestre d'externat, il a su nous marquer d'une manière définitive par l'originalité et la clarté de son esprit. Plus que tout autre, il aime enseigner et il est de ceux dont on est fier d'être l'élève. Ses qualités de cœur, qu'il essaie souvent de masquer, font que nous ressentions devant lui des sentiments de reconnaissance presque filiaux. Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueux attachement et notre entier dévouement.

A NOS MAÎTRES ET A NOS AMIS DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE ROUGEMONT

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS LES DOCTEURS

COURJON, SAUTOT, DUBOST, PERRIN, J. DURAND

A NOTRE CONFÉRENCIER DE MÉDICAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINET

A MONSIEUR LE DOCTEUR TRAEGER

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

A NOS AMIS

CL. BARBIER, A. BELLOIR, J. BOISSIERE, J. CHAPUIS
R. DUMOND, J. REBOUL

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIGNON

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait bénéficier de sa
grande expérience de la goutte et qui
ne nous a pas ménagé ses conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND DE GEVIGNEY

Dont l'aide nous a été précieuse
pour la rédaction de ce travail.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBIER (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR CIBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUICHARD

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRUN

MONSIEUR LE DOCTEUR GARDERE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELORE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOSSERAND

MONSIEUR LE DOCTEUR LAGEZE

MONSIEUR LE DOCTEUR PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAVAUT

MONSIEUR LE DOCTEUR GUINET

LES TENDANCES ACTUELLES DE LA THERAPEUTIQUE DE LA GOUTTE

INTRODUCTION — HISTORIQUE

La podagre (piège qui happe le pied) semble être une très vieille maladie et déjà les médecins grecs la connaissaient cinq siècles avant Jésus-Christ. Les philosophes, puis Hippocrate isolent et décrivent les caractères de l'affection d'une manière précise. Les Asclépiades après Hippocrate donnent des conseils thérapeutiques qui restent encore actuellement la base du traitement de la goutte : ils insistent sur l'exercice musculaire et la fréquentation de la palestres, sur la diététique. Ils discutent les applications chaudes ou froides. Ils donnent des laxatifs et de l'ellebore. Les cures thermales sont largement utilisées par les Romains.

Dix siècles plus tard Jacques Psychriste de l'école de Byzance, emploie le premier l'hermodacte ou colchique d'automne, pensant utiliser ses propriétés laxatives. Plus tard, Avicenne prévoit qu'il existe dans le colchique autre chose que son action purgative.

Alors que sur la base de théories pathogéniques fantaisistes, les thérapeutiques les plus extravagantes se multiplient, les médecins occidentaux de la Renaissance vont abandonner le colchique, prétendant que son maniement est dangereux. Sydenham, qui a laissé une description vivante de la goutte, se contente d'une thérapeutique timide sinon nulle.

Il faut attendre Stoerk (1764) pour tirer de l'oubli le colchique. Malgré cela, un certain nombre de médecins considérant la crise comme un effet naturel de l'organisme pour « expulser la matière peccante », ne font rien contre les attaques de goutte aiguë (Trousseau).

La formule patience et flanelle résume cette attitude.

Cependant le colchique va être largement utilisé au XIX^e siècle et un progrès sera réalisé par l'isolement du principe actif du colchique : la colchicine (Pelletier et Caventou, 1820 ; Oberlin, 1857 ; Houdé). Parallèlement la constatation de la plus grande solubilité des urates neutres fait préconiser les sels de soude, de potasse, de lithine, la pipérazine et ses dérivés. L'atophan, introduit dans la pharmacopée par Dohrn et Nicolaïer, vient au début du siècle compléter l'arsenal thérapeutique. Le Congrès de Vittel, en 1935, faisait le point des conceptions de l'époque.

Les hostilités et les restrictions alimentaires qui en découlerent, firent disparaître la majorité des gouttes liées à la suralimentation et de nombreux médecins crurent que la goutte était une maladie en voie d'extinction, comme la syphilis ou la variole.

En fait depuis quelques années, les travaux se sont multipliés sur la question qui semble renouvelée à la fois :

du point de vue clinique (de nombreux auteurs mettent en effet l'accent sur les aspects trompeurs de la goutte et sur la rareté relative des accidents dits typiques : crise du gros orteil et tophus) ;

du point de vue physiopathologique (grâce aux substances marquées par les isotopes) et surtout

du point de vue thérapeutique par l'introduction de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, de l'Igapyrine, de la Phénylbutazone et du Bénémid.

PHYSIOPATHOLOGIE

Quelle que soit la conception que l'on ait de la pathogénie de la goutte, deux ordres de faits fondamentaux ne semblent pas niables.

D'une part, l'existence de troubles du métabolisme de l'acide urique signés par l'hyperuricémie pratiquement constante, si l'on répète les dosages sanguins, et par les dépôts uratiques.

D'autre part, l'existence de crises aiguës ou subaiguës dont les relations avec l'acide urique en lui-même, sont peu probables.

Il existe donc deux problèmes que nous étudierons séparément.

I. — PATHOGENIE DES TROUBLES DU METABOLISME DE L'ACIDE URIQUE

Pendant de nombreuses années le problème du métabolisme des nucléoprotéines, malgré de longues et patientes recherches, est resté plein d'obscurité et de contradiction. Ce fait tenait :

D'une part, à la structure des nucléoprotéines que les méthodes modernes de chromatographie, d'électrophorèse sur papier et de chromatographie sur échangeur d'ions ont éclairé (Bou-langer et Montreuil). Cette structure semble bien plus complexe que ne le voulait le schéma tétranucléotidique simple de Lévène.

D'autre part, aux interférences entre le métabolisme des nucléo-protéines et celui des protéines, des glucides et des lipides. Ce n'est qu'à la suite d'études chimiques faites avec des corps marqués par des isotopes lourds ou radioactifs qu'a été précisée la possibilité de l'origine non-purinique de l'acide urique.

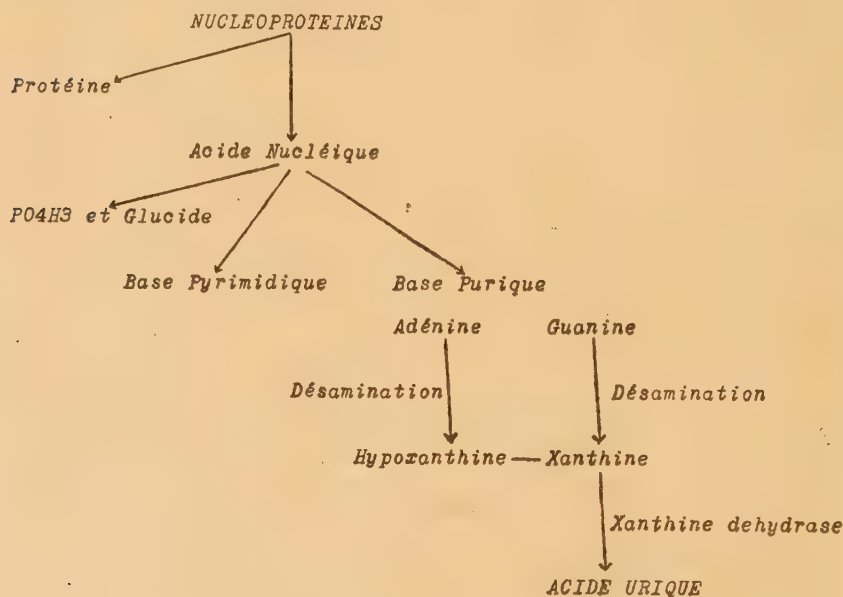
A. — Métabolisme normal de l'acide urique.

1° QU'EST-CE QUE L'ACIDE URIQUE ?

C'est un acide faible dont la formule fut établie par Médicus.

C'est une tryoxypurine. Chez les oiseaux et les reptiles, l'acide urique est le produit principal de l'excrétion azotée. Il n'en est pas de même chez l'homme, les primates et chez le chien dalmate : à la suite d'Horbaczewski, on a admis que l'acide urique provenait uniquement du catabolisme des purines contenues dans les nucléoprotéines.

Nous rappellerons le schéma classique de la dégradation des nucléoprotéines :



2° ORIGINE DE L'ACIDE URIQUE.

Les études modernes ont précisé la triple origine de l'acide urique :

Catabolisme des purines alimentaires,

Catabolisme des purines endogènes,

Synthèse des purines dans l'organisme à partir de corps simples.

a) *Origine exogène* : Nucléoprotéines alimentaires.

Elles sont contenues principalement dans les viscères, le thymus, la chair musculaire des animaux de boucherie, de la volaille, des poissons, les lentilles, les pois et les épinards, tandis que le café, le thé, le chocolat, contrairement à ce que l'on croyait, ne contiennent que des méthylpurines qui ne sont pas transformés en acide urique.

L'élimination des purines et des nucléoprotéines des aliments abaisse l'uraturie (jusqu'à 0,12 à 0,60 gr. par jour), comme l'ont démontré, il y a déjà vingt ans, Coste, Grigaut et Lamotte.

Cependant il semble que les nucléoprotéines et les autres vecteurs de bases puriques contenus dans l'alimentation ne fournissent pas immédiatement et directement de l'acide urique à l'organisme.

Ils servent en partie à la synthèse des acides nucléiques tissulaires qui ne deviennent uricogénétiques qu'après un délai plus ou moins long.

b) *Origine endogène* : Nucléoprotéines tissulaires.

Cette production endogène de l'acide urique est variable d'un sujet à l'autre, mais est constante chez un même individu (Burian et Schur).

Au cours de divers états pathologiques : grands délabrements tissulaires, suites de traitement de curiethérapie, fonte de foyers d'hépatisation, des pneumonies, etc..., l'uricémie et l'uraturie sont augmentées, ce qui prouve l'accroissement de la production endogène.

c) *Synthèse des purines dans l'organisme.*

La synthèse des purines était soupçonnée depuis longtemps grâce à diverses constatations :

— L'apparition et l'augmentation des acides nucléiques dans l'œuf en incubation.

— La synthèse des acides nucléiques par le ver à soie.

— Surtout l'histoire des saumons du Rhin mise en évidence par Miescher dès 1871 : lorsque les saumons remontent le fleuve pour frayer, ils jeûnent dès leur entrée en eau douce, tout en accumulant dès ce moment des spermatozoïdes, si bien qu'arrivés au lieu du frai, ils n'ont plus de muscles, mais seulement des spermatozoïdes.

Les muscles ont littéralement fondu au profit du sperme.

La preuve définitive a été administrée grâce aux isotopes.

En 1943, Barnes et Schœnheim ont montré que le NH_3 alimentaire peut être incorporé aux purines.

En 1947, Shemin et Rittenberg constatent le passage dans les purines du N15 marquant le glycofolle administré à l'homme.

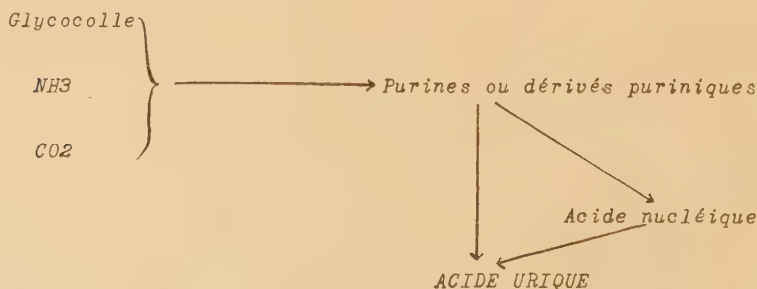
L'année suivante, Buchanan, Sonne et Delluva constatent que l'atome de C4 de l'acide urique provient du groupe carboxyle du glycofolle. Ils mettent en évidence aussi la participation des bicarbonates et des formiates, fait confirmé par Karlsson et Barker, puis par Heinrich et Wilson.

Un corps intermédiaire semble précéder l'inosine 5 phosphate. C'est un riboside de la 4 amino 5 imidazole carboxamide isolé par Stetten et Fox à partir d'un produit élaboré par *E. Coli* sous l'influence de sulfamides (qui bloquent la synthèse des purines) et identifié par Shive. L'insertion dans ce corps d'un carbone en position 2 (cédé par un formiate) permet d'obtenir une purine, hypoxanthine ou xanthine.

Schulman, Buchanan et Millon *in vitro* et Miller chez le rat confirment le rôle de la carboxamide comme intermédiaire dans la synthèse du moyen purique.

Enfin l'étude chez l'homme (Gutman) avec ingestion de glycofolle marqué montre que la rapidité avec laquelle N 15 est incorporé dans l'acide urique semble devoir exclure en partie une incorporation intermédiaire en acide nucléique qui ont un « turn over » lent.

Un schéma emprunté à Gutman résume ces notions récentes sur la synthèse des purines.



On ne sait pas encore l'importance de ce processus de synthèse par rapport au métabolisme classique des nucléoprotéines fixé par Horbaczewski. Mais la donnée capitale est de savoir que

l'organisme n'est pas lié aux apports alimentaires s'il désire faire une synthèse importante de bases purines et que par voie de conséquence le métabolisme de l'acide urique est en partie indépendant de l'alimentation purinique.

3° RÉPARTITION DE L'ACIDE URIQUE DANS L'ORGANISME.

En injectant de l'acide urique isotopique il a été possible de mesurer la quantité totale d'acide urique dans l'organisme, sa répartition et son taux de renouvellement.

Grâce aux travaux initiaux de Benedict, Forsham, de Witt-Stetten, Brown, Geren, un grand progrès a été accompli.

a) *Quantité totale de l'acide urique en solution dans l'organisme.*

La totalité de l'acide urique en solution dans l'organisme se mélange immédiatement avec l'acide urique isotopique injecté et constitue le « miscible pool ».

Chez l'homme normal, ce « miscible pool » est d'environ 1.200 milligrammes.

b) *Répartition.*

Un calcul simple montre que l'acide urique plasmatique représente 16 % et l'acide urique des liquides interstitiels 84 % de ce miscible pool.

c) *Taux de renouvellement.*

Le dosage à intervalles rapprochés de l'acide urique marqué éliminé dans les urines, permet de calculer le « turn over » ou taux de renouvellement du miscible pool dans un temps donné.

Ce « turn over » est normalement de 50 à 75 % par 24 heures, la quantité d'acide urique renouvelée pendant ce temps étant de 700 à 850 milligrammes. Ainsi les trois quarts de l'acide urique de l'organisme se renouvellent en 24 heures. Quant au problème de l'état de l'acide urique dans le sang, il est encore controversé et les divergences entre la théorie de l'acide urique ultrafiltrable (Chabanier, Lebert, Lobo Onell, Byers et Friedman, Berliner) et celle qui voudrait que l'acide urique soit en partie combiné (Mindowski, Benedict, Delaville et Jones, Adlesberg, Wolfson) restent profondes.

4° ELIMINATION RÉNALE.

Cette étude a été reprise récemment par les mesures de « clearance » et notamment par Traeger dans la thèse de Charlot, effectuée dans le laboratoire de la clinique médicale du Professeur Ravault.

Les auteurs ont étudié simultanément :

— la filtration glomérulaire par la méthode de l'hyposulfite.

Normalement 110 à 155 cc./min.

— l'excrétion tubulaire par la méthode à l'acide paraamino hippurique.

Normalement 400 à 600 cc./min.

— et l'excrétion de l'acide urique ou clearance de l'acide urique.

Normalement 19 cc./min.

L'élimination de l'acide urique ultrafiltrable semble pouvoir s'intégrer dans la théorie de Cushny de filtration-réabsorption.

En effet, la clearance de l'acide urique n'est que de 19 cc. alors que la filtration glomérulaire normale est de 130 cc./min.

Cette clearance de 19 cc./min. inférieure au chiffre de la filtration glomérulaire ne peut s'expliquer que par une réabsorption tubulaire de l'acide urique. Ce phénomène intéresse 80 à 94 % de la substance et il est inférieur à celui de l'urée dont la clearance est de 75 cc./min. bien que ce produit soit comme l'acide urique une substance de déchet de l'organisme.

Cette réabsorption semble être active. Elle peut entrer en compétition avec la réabsorption du glucose : l'hyperglycémie provoquée augmente la clearance urique.

Il existe une capacité maxima de réabsorption ou T_m de l'acide urique mais pratiquement dans les conditions physiologiques, cette capacité de réabsorption n'est jamais saturée (Berliner).

Ainsi l'acide urique filtre en totalité au niveau du glomérule et est réabsorbé au niveau du tube, si bien que seulement 5 à 10 % de l'acide urique filtré est éliminé dans les urines.

Il est difficile de comprendre, comme le fait remarquer Gutman, la finalité de cette réabsorption presque complète d'un produit comme l'acide urique qui apparaît être un déchet inutile chez l'homme normal et nuisible chez le goutteux.

5° URICOLYSE.

Nous avons vu que la quantité d'acide urique renouvelée en 24 heures était de 700 à 850 mg. Or, cette quantité dépasse celle qui est éliminée dans le même temps par la voie urinaire.

Le dépassement varie de 111 à 250 mg., soit 20 % en moyenne. S'agit-il d'une uricolyse ? S'agit-il d'une élimination par une autre voie ?

On sait que le problème de l'uricolyse est débattu depuis longtemps : l'opinion classique, avec Folin, Berglund, Derick, concluait à l'absence d'uricolyse.

Coste, Lamotte et Mlle Tissier, à la suite de Paget, trouvent dans les urines 20 à 30 mg. d'allantoïne, corps qui peut être un produit de dégradation de l'acide urique.

Benedict, Forsham, Stetten, après injection intraveineuse d'acide urique marqué par N 15, notent qu'une partie de cet N 15 est retrouvée sous forme d'urée et de NH_3 urinaire, et concluent en admettant l'uricolyse humaine.

Mais ce fait n'est pas confirmé par Geren. Cependant, avec Coste, il semble qu'il faille tenir compte dans ces expériences de l'élimination biliaire et intestinale de l'acide urique.

B. — Les troubles du métabolisme de l'acide urique chez le goutteux.

1° ORIGINE DE L'ACIDE URIQUE CHEZ LE GOUTTEUX.

La fréquence des excès alimentaires chez la plupart des goutteux n'est plus à démontrer. Nous verrons plus tard comment la période de restrictions de la dernière guerre a pu prouver d'une manière presque expérimentale que la majorité des gouttes cèdent au régime.

Il s'agit classiquement d'abus de viandes surtout jeunes et faisandées, de gibiers, de viscères, etc...

Mais nous verrons, ce qui semble moins en rapport avec le métabolisme des purines, que les goutteux sont le plus souvent des éthyliques chroniques et qu'ils sont souvent plus sensibles aux excès de corps gras qu'aux excès de viandes.

Mais déjà des difficultés surgissent. Les hommes ne sont pas égaux devant la suralimentation et tous les gros mangeurs ne

sont pas goutteux. Un simple excès alimentaire de nucléoprotéines semble le plus souvent incapable d'expliquer l'énorme surcharge des goutteux en acide urique.

Enfin, certaines gouttes semblent absolument indépendantes d'excès alimentaires.

On doit donc se demander si chez le goutteux, la synthèse purinique à partir de métabolites élémentaires n'est pas exagérée.

Dans quelques cas, une surproduction d'acide urique peut être démontrée. Ainsi Gutman étudiant 100 goutteux soumis à un régime apurinique strict, découvre que 25 % de ces sujets ont une excrétion d'acide urique supérieure au maximum normal. L'étude (Benedict, de Witt Stetten) chez de tels sujets ayant une forte uricosurie, de la synthèse de l'acide urique par l'ingestion de glyocolle marqué, révèle que cette synthèse est plus active que chez le sujet normal (on trouve en effet une plus grande quantité de N 15 dans l'acide urique excrété).

Par contre, si l'on étudie, comme l'ont fait Benedict et ses collaborateurs dans une étude postérieure, des sujets goutteux présentant une uricosurie normale, on constate, comme l'avaient fait Muller et Bauer, Lockie, Bishop et Talbott, que la synthèse de l'acide urique est identique à celle de l'homme sain.

Il semble donc, d'après ces premières études qui demandent à être confirmées, que les goutteux puissent être divisés en deux catégories :

— ceux dont la synthèse de l'acide urique est anormalement rapide et qui, présentant un fonctionnement rénal normal, ont une uricosurie élevée ;

— et ceux dont la synthèse de l'acide urique et l'uricosurie demeurent dans les limites normales.

Benedict et ses collaborateurs ignorent pour l'instant s'il s'agit là de deux processus pathologiques différents ou du même processus à deux stades de son évolution.

2° RÉPARTITION DE L'ACIDE URIQUE CHEZ LE GOUTTEUX.

Les travaux de Benedict, Forsham, de Witt Stetten et ceux de Bishop, ont révélé un fait important : l'augmentation considérable du pool miscible de l'acide urique chez le goutteux : sa valeur est trois, quatre fois supérieure à celle du sujet normal.

Chez un goutteux étudié par Benedict, « le plus grand goutteux de Boston », le pool miscible varia entre 31.000 mg. et 2.000 mg. (après traitement par l'aspirine).

Or son uricémie n'était que de 96 mg. Il y a donc surtout augmentation de la partie non plasmatique du pool, ce qui témoigne de l'importance des dépôts d'acide urique dans les tissus du goutteux. Il faut certainement tenir compte aussi du fait que la partie superficielle des tophi s'incorpore au pool miscible : l'ablation d'un tophus au cours d'une expérience avec l'acide urique marqué, a montré la fixation de l'isotope à son niveau (Benedict).

Quant au taux de renouvellement, il varie de 35 à 52 %. Si proportionnellement, il paraît abaissé, en valeur absolue il est considérablement augmenté et le surplus du turn over sur l'excrétion urinaire atteint plus de 2 gr. (même 8.114 mg. par 24 h. chez le plus grand goutteux de Boston).

Ceci ne peut s'expliquer que par la lente introduction dans le miscible pool d'une partie des dépôts solides s'ajoutant à l'acide urique nouvellement formé par synthèse. Le turn over exprime la somme des deux processus qui ne sont pas encore discernables.

L'acide urique a-t-il chez le goutteux une structure chimique particulière qui facilite sa déposition dans les tissus et entrave son élimination rénale ?

C'était la théorie soutenue par P.-L. Violle et par Gudzent, reprise par Adlesberg, par Wolfson et Lévine, mais réfutée par R. Berliner.

L'existence d'un état non filtrable de l'acide urique chez l'homme normal n'étant pas prouvée, il est impossible de conclure.

Il semble bien cependant que les troubles de l'élimination rénale chez le goutteux soient liés à une autre cause.

3° ELIMINATION RÉNALE CHEZ LE GOUTTEUX.

De nombreux auteurs modernes ont cherché à innocenter le rein en montrant que l'uricosurie de base chez le goutteux soumis à un régime apurinique, était le plus souvent dans les limites normales. En fait, des études plus précises du fonctionnement rénal ont montré qu'il existe un obstacle à l'élimination de l'acide urique chez le goutteux.

Deux ordres de fait ont précisé ces données :

1° La clearance de l'acide urique est le plus souvent basse chez les goutteux.

Comme le font remarquer Urhy et Sérane, le rapport uricurie de 24 heures sur uricémie par litre (représentant en somme une clearance sur 24 heures) est nettement abaissé chez le goutteux (rapport de 8 à 12 chez les goutteux et 13 à 17 chez l'homme normal).

L'étude de clearance a été reprise chez nos goutteux par Traeger et déjà exposée dans la thèse de Charlot. Tous les sujets étudiés sont de sexe masculin, et ont un âge moyen de 54 ans environ.

La clearance glomérulaire est normale dans deux cas, assez nettement élevée dans deux cas (fait déjà signalé par Serre, Mirouze et Bonnet), abaissée dans un cas qui présentait d'ailleurs des altercations vasculaires nettes (infarctus du myocarde, état prédiabétique).

La clearance tubulaire est légèrement diminuée, surtout la clearance de l'acide urique est nettement abaissée. Elle est en moyenne de 7,5 cc./min., anormalement diminuée chez quatre malades, pratiquement normale chez un malade qui a une clearance urique de 14,7 cc./min., mais une clearance glomérulaire de 250 cc./min.

Depuis cette thèse, nous avons fait pratiquer une clearance de l'acide urique chez un jeune goutteux qui présente des crises de goutte depuis un an : elle est de 4,1 cc./min. Elle confirme donc les premiers résultats.

Ces données peuvent être rapprochées de celles obtenues par d'autres auteurs : c'est ainsi que Wolfson, par la méthode de Bulchanan, Block et Christian modifiée, trouvent une valeur de 5,79 cc./min., que Serre, Mirouze et Bonnet trouvent sept fois sur dix une clearance abaissée, tandis que Brochner-Mortensen, il est vrai par d'autres techniques de dosage, trouve une valeur normale, de même que Friedman et Byers chez de jeunes goutteux.

2° Non seulement la clearance de l'acide urique est le plus souvent abaissée chez le goutteux soumis à un régime normal ou apurinique, mais encore, fait intéressant pour expliquer en partie l'hyperuricémie du goutteux gros mangeur, la surcharge

purinique (ingestion par exemple de ris de veau), révèle chez la majorité des goutteux, une courbe d'élimination de l'acide urique **nettement**

- diminuée et
- retardée.

L'étude de la clearance de l'acide urique pendant cette surcharge montre qu'elle s'élève beaucoup moins chez les sujets normaux.

Ainsi s'affirme la réalité d'une rétention rénale, tandis que s'élucide son mécanisme. On ne peut plus parler « d'insuffisance rénale » ou « d'imperméabilité rénale » pour expliquer cette rétention d'acide urique. Certes, il existe au cours de néphrites aiguës ou chroniques, une baisse de la clearance de l'acide urique, mais cette baisse dépend d'une chute de la clearance glomérulaire : la mesure de la clearance de l'acide urique n'a aucun intérêt pratique pour la mesure ou le pronostic de l'insuffisance rénale.

Alors que chez l'homme normal, la réabsorption de l'acide urique est proportionnelle à la charge filtrée aux taux de filtration glomérulaire et du flot plasmatique rénal, on constate chez le goutteux une clearance urique basse et une filtration glomérulaire normale : ce fait ne peut s'expliquer que par une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'acide urique. Cette réabsorption tubulaire persiste même quand le taux de filtration glomérulaire et le flot plasmatique rénal efficace sont réduits d'une manière marquée (Talbott, Sirota).

Ainsi, il nous semble que ce trouble spécifique de l'excrétion urinaire joue un rôle important dans la pathogénie de la goutte. Certains auteurs ont essayé de minimiser le rôle du rein et Coste écrit récemment :

« Le trouble paraît trop léger pour expliquer l'imprégnation uratique de l'organisme ».

Nous ne sommes pas de cet avis : en effet, l'on considère la fréquence de l'abaissement des clearance et l'importance des débâcles d'acide urique que l'on peut obtenir par les médicaments qui bloquent cette réabsorption tubulaire (aspirine à haute dose, bénomid) ; on peut penser qu'une anomalie même minime de la fonction tubulaire, est parfaitement capable de constituer en quelques années des rétentions tissulaires considérables.

4° URICOLYSE.

Existe-t-il une déficience de l'uricolyse chez le goutteux ? Cela semble douteux, et il est peu probable que les variations de l'uricolyse soient à considérer dans la goutte. L'allantoinurie est aussi élevée, sinon plus, chez le goutteux que chez l'homme normal (Paget, Coste). L'uricolyse est d'ailleurs un phénomène de peu d'importance dans le métabolisme des purines.

5° CONCLUSIONS.

Il semble donc que l'on puisse admettre qu'il existe chez les goutteux trois ordres de troubles du métabolisme des purines :

- une augmentation des apports ;
- une synthèse plus active ;
- une réabsorption tubulaire trop importante et un retard à l'élimination de l'acide urique en cas de surcharge purinique.

Il est probable que ces trois facteurs ne sont pas tous présents chez tous les goutteux (par exemple chez les goutteux dont la maladie est indépendante du régime, chez ceux qui ont une uricosurie normale et une synthèse normale, enfin chez les goutteux qui ont une clearance normale).

Il reste à préciser par des travaux ultérieurs l'importance réciproque de ces trois facteurs, et aussi leur interdépendance. La suralimentation par exemple, peut-elle créer à la longue des troubles de la synthèse des purines, et des troubles du fonctionnement rénal ?

C. — Origine des troubles du métabolisme de l'acide urique chez les goutteux.

Quelle est l'origine de ces troubles du métabolisme de l'acide urique chez les goutteux.

1° UN DES PREMIERS FACTEURS A ENVISAGER EST LE *facteur héréditaire*.

De tous temps on a admis le rôle de l'hérédité dans la goutte. Scudamore dénonce 332 gouttes héréditaires sur 522. Garrod trouve 50 % de gouttes héréditaires à l'hôpital et 75 % en clientèle de ville.

Mais trop souvent les statistiques anciennes sont faussées par la confusion entre transmission héréditaire de la goutte et hérédité dite arthritique.

Les travaux ont été repris récemment surtout aux Etats-Unis (Talbot, Smyth, Strecher) : ils ont mis en évidence la fréquence de l'hyperuricémie asymptomatique dans la famille des goutteux, et ils considèrent cette hyperuricémie comme ayant la même signification que la goutte clinique.

Talbot constate sur un total de 136 sujets non goutteux apparentés à 27 goutteux, 34 uricémies supérieures à 60 mg, dont 27 chez des hommes et 7 chez des femmes.

Smyth trouve 33 % d'hyperuricémie asymptomatique chez 87 parents de 19 goutteux.

Strecher : 15 à 21 %.

Cette hyperuricémie est parfois précoce, apparaissant avant vingt ans, mais chez la femme elle n'apparaît guère avant la ménopause.

Quant aux particularités de transmission de cette hyperuricémie, dans quelques familles elles ressemblent à un caractère récessif autosomal, tandis que dans d'autres, il s'agit plus probablement d'un caractère dominant autosomal.

Les particularités sont cependant expliquées d'une manière satisfaisante si le gène impliqué, tout en étant dominant, a une pénétrance beaucoup plus basse chez la femme que chez l'homme. Strecher estime cette pénétrance à 81 % chez le mâle hétérozygote et 12 % ou plus bas chez la femme.

2° TROUBLES HORMONAUX.

L'étude des caractères de transmission de la goutte et de l'hyperuricémie nous renseigne aussi sur l'existence de troubles hormonaux à la base des désordres du métabolisme des purines. Les troubles hormonaux sont prouvés par des arguments cliniques, des arguments expérimentaux et des dosages hormonaux.

a) *Arguments cliniques.*

Déjà Hippocrate dans ses aphorismes exprimait à merveille les relations de la goutte et des facteurs sexuels.

Aphorisme XXVIII. - Les eunuques ne deviennent ni goutteux ni chauves.

Aphorisme XXIX. — Les femmes ne sont pas sujettes à la podagre avant la cessation de leurs règles.

Aphorisme XXX. — Les garçons n'ont jamais la podagre avant la puberté.

Malgré quelques exceptions, les lois d'Hippocrate expriment bien la réalité des faits.

Wolfson, Levine, Cohn, Hunt et Rosenberg ont eu le mérite de préciser que chez le sujet normal l'uricémie basse chez l'enfant, et identique chez la fille et le garçon, subissait une nette élévation au moment de la puberté, élévation légèrement plus importante chez le garçon.

Cette différence s'accroît avec l'âge et chez l'homme adulte l'uricémie est nettement plus élevée chez l'homme que chez la femme. Cette différence s'atténue à la période de la ménopause.

Traeger dans la thèse de Charlot montre que la clearance de l'acide urique sensiblement identique chez la femme normale avant la ménopause à celle de l'homme normal, s'abaissait d'une manière significative après la ménopause, tandis que le taux moyen de l'acide urique s'élevait (clearance urique de 7 cc./min. avec des chiffres extrêmes de 4,9 à 9,3 cc./min. alors que les chiffres normaux moyens sont de 18 cc./min.).

Il semble donc exister des modifications du métabolisme de l'acide urique sous l'influence des androgènes (androgènes testiculaires et surrénaux chez l'homme, surrénaux chez la femme, notamment au moment de la ménopause où il existe parfois un état d'hyperandrogénie sinon absolu, du moins relatif). On peut cependant dès maintenant constater qu'il n'existe chez les goutteux aucun signe clinique ni d'hyperandrogénie ni d'hypoandrogénie (Wolfson, Robinson).

Les études expérimentales ont essayé de préciser le rôle des androgènes dans le métabolisme de l'acide urique.

b) *Arguments expérimentaux.*

Les androgènes peuvent agir à l'étage tissulaire et à l'étage rénal.

1) C'est au niveau du rein que leur action a été le mieux précisée.

On connaît depuis Korenschevsky et les travaux plus récents de Selye, l'action rénотrophique de la testostérone, mais l'action

des androgènes sur l'élimination de l'acide urique a surtout été étudiée par Wolfson et par Traeger.

Wolfson et Cohn, en 1950, ont rapporté les effets de la testostérone sur l'acide urique.

Elle augmente le rapport sanguin A U/créatinine ;

diminue le même rapport dans les urines ;

diminue le rapport clearance A U/clearance créatinine.

Les travaux ont été repris par Traeger.

Chez 5 malades, dont 1 goutteux, indemnes d'atteinte rénale, la testostérone sans modifier le taux de filtration glomérulaire, abaisse la clearance de l'acide urique de 11,55 à 6,19 cc./min.

Chez 7 malades le dipropionate d'androstenediol fait baisser la clearance urique de 10,45 à 8,30 cc./min.

Par contre, aucun effet notable des œstrogènes de synthèse n'a été retrouvé, en contradiction avec les travaux de Gimena faits, il est vrai, avec des œstrogènes naturels.

On peut noter ici l'échec des œstrogènes de synthèse dans le traitement de la goutte (Ravault et Traeger, Coste).

2) L'action métabolique de la testostérone semble au premier abord plutôt favorable : elle s'oppose classiquement aux hormones de catabolisme protéique (11 oxystéroïdes, type cortisone) et on la considère comme une hormone d'anabolisme protéique entraînant une réduction des déchets azotés.

Mais cet anabolisme s'effectue surtout sur certains secteurs (tissu génital accessoire, rein, cartilage de conjugaison, moelle hématoprotéique, certains muscles) alors que sur d'autres secteurs les androgènes sont nettement catabolisants : le tissu lymphoïde surtout (Askenazy) dont on connaît la teneur en nucléoprotéines.

Son action est donc identique à celle de la cortisone sur ces tissus et on pourrait ainsi expliquer l'augmentation de l'uricémie de la puberté.

Il semble donc que l'on puisse entrevoir l'action des androgènes dans le métabolisme de l'acide urique et dans la goutte : les androgènes favorisent l'hyperuricémie en agissant à la fois :

— sur la réabsorption tubulaire de l'acide urique ;

— sur le catabolisme des nucléoprotéines.

Il est donc illogique de proposer la testostérone comme adjuvant de l'ACTH (Hollander, Levin) dans la thérapeutique de

la goutte. Il faut d'ailleurs noter que Levin a déclenché, avec une assez grande fréquence, des accès de goutte par la testostérone administrée chez des malades dans l'intervalle des crises.

c) *Dosages hormonaux.*

En face de ces arguments cliniques et expérimentaux, que donnent les dosages hormonaux ?

Alors que les sujets goutteux semblent cliniquement normaux du point de vue génital, de nombreux auteurs ont insisté sur l'abaissement des 17 C S urinaires.

Wolfson, chez ses premiers sujets étudiés, trouve une moyenne de 17 C S urinaires de 3,24 mg. Cette diminution de l'élimination urinaire des 17 C S n'est pas la conséquence d'un trouble dans le métabolisme intermédiaire des androgènes, car après administration de testostérone, le taux des 17 C S urinaires du goutteux augmente dans les mêmes proportions que chez le sujet normal.

Si donc l'hyperuricémie goutteuse est bien la conséquence d'une hyperandrogénie d'origine cortico-surrénale, il faut supposer que les androgènes en cause sont des androgènes peu virilisants ne donnant pas naissance à des 17 C S urinaires : « gouty androgen ». C'est l'hypothèse avancée par Wolfson.

En attendant la confirmation de cette hypothèse et l'isolement de cet androgène (la chromatographie des 17 C S urinaires du goutteux sera certainement une méthode utile pour éclaircir le problème), divers auteurs ont publié leurs résultats de dosage de 17 C S : ils sont loin d'être tous concordants.

— Les 26 déterminations de 17 C S urinaires chez 10 goutteux de Robinson donnent des chiffres nettement plus bas que la normale à la fois pendant les attaques et les intervalles.

— Parlier, Lichwitz et Delaville trouvent chez 10 goutteux des chiffres variant de 3,25 à 12,8 avec une moyenne de 7,6 mg.

— Tarnopolsky, Montuori et Shere dans 8 cas de goutte chez des hommes de 36 à 56 ans, trouvent des chiffres de 17 C S normaux par la méthode de Talbott modifiée par Lussich, entre 11 et 23 mg. (avec un seul chiffre élevé : 34 mg.).

Nous avons dosé les 17 C S chez 9 malades : les chiffres ont varié entre 4,80 mg. et 12,60 mg. avec un chiffre moyen de 8,3 mg., donc des chiffres très comparables à ceux de Parlier, Lichwitz et Delaville. Voici les résultats :

Bo.	4,80	mg. par 24 h.
Del.	4,86	—
Lou.	5,62	—
Gar.	5,76	—
Ramp.	8,06	—
Arg.	9	—
Be.	12	—
Rol.	12,50	—
Mor.	12,60	—

Ces chiffres sont donc dans l'ensemble à la limite inférieure de la normale.

Il est cependant impossible de conclure sur la valeur de ces dosages (le chiffre des 17 C S pouvant varier notablement chez un même individu). Nous n'avons pas trouvé de différences cliniques ou évolutives entre les malades à 17 C S bas et ceux à 17 C S normaux.

II. — ORIGINE DES CRISES DE GOUTTE

1° Critique du rôle de l'acide urique.

Depuis longtemps les auteurs français (N. Fiessinger, M.-P. Weil, Coste) se refusaient à réduire la goutte à l'hyperuricémie. En particulier la crise de goutte semble indépendante de l'acide urique en lui-même.

Répondant à une question de F.-M. Hanger, Gutman, dans le symposium sur le métabolisme de l'acide urique et la goutte (*The Am. Journ. of Med.* 1950), semble être d'un avis identique.

En effet, pharmacodynamiquement, l'acide urique se montre inerte : ingéré, injecté dans la veine, dans les articulations ou dans les tissus, il ne produira pas de crise de goutte, non seulement chez le sujet normal, mais encore chez le gouteux. Les urémiques qui ont une hyperuricémie constante et élevée ne font pas d'accès articulaire. Rien ne prouve que l'accès de goutte aiguë soit provoquée par une précipitation uratique locale. Chez les gouteux, l'accès survient d'habitude dans les articulations qui, sur les radiographies, ne montrent pas de dépôts uratiques. Plus la jointure et son voisinage s'infiltrant d'acide

urique, plus l'accès a tendance à gagner d'autres jointures plus ou moins complètement indemnes.

L'accès ne coïncide pas avec des modifications importantes de l'uricémie ou de l'uricosurie.

Gutman conclut que c'est un précurseur de l'acide urique et non l'acide urique lui-même qui est responsable. C'est ce que pensait déjà N. Fiessinger. La goutte consisterait en un trouble du métabolisme des purines et en une réaction tissulaire d'uricogénèse paroxystique (par l'intervention de ferments leucocytaires) aboutissant à transformer en un produit mort l'acide urique, une purine toxique ou sensibilisante. Quant à ce précurseur de l'acide urique qui aurait des propriétés vasomotrices, il n'est pas isolé.

On ne sait pas encore s'il s'agit :

- d'un métabolite anormal formé seulement dans la goutte ;
- d'un métabolite normal formé en excès ou incorrectement dégradé, ou incorrectement excrété.

Signalons cependant que A. et M. Orstrom, dosant l'hypoxanthine, la trouvent considérablement augmentée dans la goutte (le taux normal serait de 4 mg. pour 1.000, et chez les gouteux de 100 mg. pour 1.000).

L'étude des causes déclenchantes de la crise met en évidence des facteurs plus importants en apparence que le facteur purinique. La crise de goutte, en effet, se déclenche à l'occasion d'agressions minimales et très diverses : fautes alimentaires, surtout alcooliques, opérations chirurgicales, infections, émotions, surmenage, soucis, perturbations barométriques.

La spécificité de la goutte ne semble donc pas résider dans l'agent irritant, mais dans la réactivité de l'organisme que, selon les théories et, il faut bien le dire, la mode du moment, on a considéré comme :

- un phénomène neurovégétatif ;
- un phénomène d'allergie ;
- un syndrome d'adaptation.

2° Les phénomènes neurovégétatifs qui semblent évidents aux cliniciens, ne semblent pas avoir été étudiés d'une manière aussi systématique dans la goutte que dans l'asthme par exemple.

Il serait pourtant séduisant, par exemple, de rechercher dans

un trouble diencéphalique le point de départ commun des troubles neurovégétatifs, métaboliques et hormonaux de la goutte.

Une de nos observations de goutte sévère précoce manifestement héréditaire, chez un sujet qui présente par ailleurs un syndrome parkinsonien, serait en faveur d'un facteur nerveux central dans la goutte (Obs. n° 19).

3° L'origine allergique a été soutenue par M.-P. Weil, Pasteur Valléry-Radot et Mauric, et en Allemagne par Gudzent. Elle a été reprise par Harkavy aux Etats-Unis.

Il n'est pas contestable que cliniquement l'attaque de goutte aiguë s'apparente aux crises allergiques et rappelle les manifestations de la maladie du sérum :

— soudaineté de l'attaque, manifestations fébriles et articulaires ;

— rapports avec certains aliments et breuvages ;

— le plus souvent retour à la normale des articles atteints après la crise.

L'étude histologique au cours de la crise et de la formation du tophus montre des images en faveur d'une réaction allergique tissulaire (Delarue, Favre, Martin, P. Ravault).

Les lésions exsudatives et la nécrose fibrinoïde précèdent la précipitation uratique.

Mais les auteurs s'opposent sur les relations entre les purines et l'allergie. Pour les uns, le trouble nucléoprotéique serait à considérer comme une conséquence de l'allergie goutteuse, pour les autres, les gouteux seraient sensibilisés à des produits intermédiaires du métabolisme des purines.

4° Facteur hormonal.

Les auteurs américains ont tenté récemment d'éclaircir la pathogénie de la crise de goutte en invoquant un trouble hormonal et spécialement hypophysosurrénal. Déjà Talbott étudiant les variations de la diurèse et de l'élimination du sodium chez les gouteux, incriminait des variations dans la sécrétion des minéralocorticoïdes et des 11 oxystéroïdes.

La découverte de l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur les crises de goutte et sur la clearance de l'acide urique qu'ils abaissent, le développement des théories de Selye sur les maladies de l'adaptation ont amené Robinson, Wolfson, Hellman, à concevoir la crise de goutte comme due à une sécrétion insuf-

fisante d'A.C.T.H., en réponse à un « stress » avec défaillance momentanée en 11 oxystéroïdes.

La fin de la crise de goutte coïncide souvent avec une décharge d'acide urique qui serait due à la reprise d'activité des 11 oxystéroïdes.

Sans minimiser la participation intéressante de ces données à l'explication de crises de goutte, on peut cependant trouver excessif le fait de tout ramener à un trouble surrénalien.

L'argument thérapeutique de l'A.C.T.H. et de la cortisone n'emporte pas la conviction, puisque les doses employées sont très nettement extraphysiologiques. Leur activité semble d'ailleurs ne pas dépendre de leur pouvoir uricosurique dans la crise aiguë mais bien plutôt de leur action anti-inflammatoire non spécifique.

Enfin, la recherche faite par Levin et ses collaborateurs de signes de défaillance corticosurrénale (par l'étude du dosage des 11 oxystéroïdes, numération des éosinophiles, dosage du sodium urinaire) a été négative, aussi bien dans l'intervalle des crises que pendant les accès.

La réponse des gouteux à l'A.C.T.H. est restée dans les limites de la normale. Le phénomène de « rebound » ne semble pas à Levin, lié à une baisse d'activité de la corticosurrénale.

Les critiques de Levin ne sont cependant pas concluantes car :

— ses méthodes employées pour mesurer l'activité corticosurrénale n'ont pas de valeur scientifique absolue (la numération des éosinophiles est très infidèle et le dosage dit des 11 oxystéroïdes ne dose en fait qu'une faible partie des stéroïdes surrénaux : les stéroïdes réducteurs. Sa valeur pratique est presque nulle) ;

— le déficit en 11 oxystéroïdes peut être périphérique et lié à une demande accrue ou à une baisse de réceptivité tissulaire due aux modifications neurovégétatives ou allergiques.

De toute façon, il est simpliste d'opposer ces trois théories neurovégétative, allergique et hormonale. Il suffit de se rappeler que l'allergie ou les réactions d'intolérance sont sous la dépendance du système neurovégétatif (selon les conceptions de Reilly) et des hormones (antagonisme D.O.C.A. et 11 oxystéroïdes), que le système nerveux commande la majorité des sécrétions hormonales et que les hormones influent sur la réactivité du système nerveux central et périphérique.

TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA GOUTTE

Cette étude préalable de la physiopathologie de la goutte jointe à l'étude de l'action pharmacodynamique des médicaments, va nous permettre de réviser les notions anciennes de thérapeutique et de préciser les indications et la place actuelle des médications classiques dans le traitement de la goutte.

I. — Diététique et hygiène de vie.

Nous étudierons la diététique et l'hygiène de vie en premier, lieu parce que nous estimons qu'elles restent la base indispensable de la thérapeutique.

En France du moins, la majorité des gouteux sont des gros mangeurs éthyliques, ou des gourmets amateurs de vins généreux.

Nous avons retrouvé parmi nos malades, comme de nombreux auteurs, Coste notamment, la disparition des crises de goutte pendant les restrictions. Un de nos malades ne s'est jamais si bien porté que pendant sa captivité en Allemagne. Même les gouteux héréditaires maigres, non suralimentés sont sensibles aux écarts de régime.

Les travaux modernes n'ont pas contredit ces faits. Ils ont seulement expliqué le fait que le régime apurinique même strict était impuissant à contrôler d'une manière totale la formation de l'acide urique : l'organisme sait en effet synthétiser les dérivés puriniques et l'acide urique et reste ainsi relativement indépendant de l'apport exogène. Il n'en reste pas moins qu'il faut continuer à interdire les abats, le ris de veau, les viscères, les anchois, harengs, sardines, mollusques, crustacés, les extraits de viande, le gibier, etc...

Dès 1938, Coste notait que même si le gouteux possède une faculté de synthèse purinique accrue, les observations montrent qu'il y a avantage à le priver de nucléoprotéines.

Cette synthèse de l'organisme à partir de dérivés azotés simples, montre que l'on doit réduire la quantité globale de protéines de la ration : on doit permettre au maximum une petite ration de viande au repas de midi.

Théoriquement, le rôle du glyocolle dans cette synthèse devrait conduire à interdire les aliments qui en sont riches, comme la gélatine, la galantine, les pâtés, tête de veau, pieds de veau, etc... En fait, le glyocolle est un élément si répandu qu'il est illusoire de réaliser un régime sans glyocolle.

L'observation des conditions déclenchantes de crises, a mis en évidence d'ailleurs des facteurs beaucoup plus importants que le régime riche en purines, qui pendant tant d'années a retenu exclusivement l'attention.

C'est ainsi que Lockie et Hubbard déclenchent avec une grande fréquence un accès de goutte avec des repas riches en graisses, alors que Brochner-Mortensen, faisant ingérer à des goutteux 300, même 500 gr. de ris de veau, dans 19 expériences, provoquent une seule fois un accès.

L'interrogatoire de nos malades nous a confirmé l'importance de la restriction des graisses dans le traitement de la goutte. De même, la fréquence des crises « a pottu immoderato » devrait conduire à une sévère restriction des boissons alcoolisées.

En fait, il est malheureusement difficile de l'obtenir des malades français et des goutteux en particulier. On devra se contenter le plus souvent d'interdire spécialement certains vins (Bourgogne, Châteaufort-du-Pape, le Porto), les alcools et apéritifs, et à autoriser un verre de Bordeaux à chaque repas.

De toute façon, le régime de base lacto-fruito-végétarien du goutteux devra comporter des nuances pour chaque malade, nuance que devra dicter la psychologie du sujet, aussi bien que l'étude des causes déclenchantes qui se révèlent souvent différentes suivant les cas.

On devra tenir compte du poids du malade ; on devra réduire globalement la ration de l'obèse et éviter chez lui les farineux qui sont générateurs de prise de poids et de fermentations intestinales. Par contre, il faudra maintenir une ration équilibrée et assez riche au goutteux maigre héréditaire. Il y a parfois intérêt à alterner les périodes de restrictions strictes avec les périodes où la diététique sera moins légère.

Enfin, des exercices musculaires modérés mais réguliers

adaptés aux possibilités physiques de chacun, associés à des cures de détente physique (comme on peut les pratiquer dans certaines cures thermales), sont toujours utiles.

II. — Colchique.

Depuis son introduction dans la pharmacopée, il y a quinze siècles, le colchique est resté le médicament de base du traitement de la goutte. Si personne à l'heure actuelle ne nie son efficacité, de nombreuses discussions se sont élevées concernant son mode d'action et ses modalités d'utilisation.

Il semble bien que, à ce propos, les données classiques aient été bousculées ces dernières années, et la colchicine bénéficie actuellement d'un véritable rajeunissement. Son mode d'action s'est éclairci, sa posologie est devenue moins timide, ses indications se sont nettement étendues, et l'on sait certainement bien mieux qu'autrefois utiliser cet excellent médicament qui a su résister à l'épreuve du temps et n'a pas été éclipsé par la pharmacopée moderne.

Il faut signaler qu'un certain nombre de malades préfèrent à la colchicine, de vieilles préparations à base de colchique (liqueur de Laville, et surtout spécifique Béjean), qu'ils tolèrent mieux.

Ces préparations se révèlent parfois plus actives.

Cependant, en général, nous utilisons la colchicine dont l'efficacité est plus constante. Signalons que le dosage à 1 mg. est peu maniable, et qu'il est souvent utile de recourir à des préparations qui contiennent une dose inférieure.

1° PHARMACODYNAMIE.

Nous rappelons rapidement les propriétés pharmacodynamiques classiques du produit : action analgésiante sur le système nerveux périphérique par paralysie des terminaisons des nerfs sensitifs, action irritante sur les voies digestives, excitations des différentes sécrétions physiologiques, en particulier biliaires. Il semble qu'à l'heure actuelle, on néglige un peu trop ces propriétés dans l'explication de l'activité de la colchicine. Cet effet diarrhéique et cholérétique (que l'on peut rapprocher de l'ac-

tion de l'atophan et des purgatifs) sera peut-être remis en honneur quand on connaîtra mieux le rôle de la bile et de l'intestin dans l'élimination de l'acide urique. De toute façon, on ne peut pas ne pas être frappé par le nombre de malades qui affirment que l'amélioration survient avec la colchicine après la première selle diarrhéique.

Cependant, on a recherché récemment d'autres explications à l'action clinique de la colchicine. Après Arloing et Langeron, qui avaient montré l'action inhibitrice du colchique sur le choc anaphylactique des cobayes sensibilisés à l'ovalbumine, Mugler met en évidence le pouvoir antiallergique puissant de la drogue notamment dans des cas d'urticaire, de maladie sérique, de prurit. Des expériences complémentaires ont montré à cet auteur que la colchicine n'était pas douée d'effet antihistaminique, mais paraissait agir par l'intermédiaire du système sympathique. C'est par l'effet sympathicotrope que s'explique le pouvoir antiphlegmasique du produit dans l'accident goutteux aigu, accident brutal fait de vasodilatation et d'œdème.

Si la colchicine présente des effets physiologiques analogues à ceux de l'A.C.T.H. et de la cortisone (Mugler), il ne semble pas que la colchicine agisse par l'intermédiaire de l'axe hypothyso-surrénal. C'est du moins l'opinion de Levin, Fred et Basset qui, par différentes expériences chez des goutteux en temps de crise, en périodes de calme et sous colchicine, ne trouvent pas de modifications significatives du fonctionnement surrénalien (stéroïdes urinaires et éosinophilie).

Pendant longtemps, on a admis que la colchicine n'avait aucune action sur le métabolisme de l'acide urique. En effet, elle ne modifie ni l'uricémie, ni l'uricosurie, ni la clearance de l'acide urique.

Cependant à l'heure actuelle, on connaît l'action antinéoplasique de la colchicine : elle bloque les mitoses surtout des organes lymphoïdes. Il semble donc qu'elle puisse bloquer la synthèse des nucléoprotéines. Par ailleurs, Bishop a montré que la colchicine diminuait le « turn over » (taux de renouvellement) de l'acide urique et aussi son « miscible pool ».

2° APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Dans le traitement de la goutte, la colchicine est utile dans trois conditions plus ou moins distinctes : traitement de la

crise déclarée, avortement d'une crise menaçante et traitement prophylactique au long cours.

a) L'utilisation classique de la colchicine est la crise de goutte aiguë, mais le moment opportun de l'emploi a suscité bien des controverses. Les vieux auteurs partant de l'idée que la crise goutteuse était un exutoire salulaire, la respectent pendant sa période aiguë, ne donnant la drogue qu'à la phase décroissante de l'accès.

Tout le monde est d'accord actuellement. Il est capital de traiter l'accès dès les premiers symptômes.

La majorité des auteurs emploie la voie buccale. Pour aller vite, on donne habituellement d'emblée une posologie forte le premier jour. Lièvre propose le schéma d'attaque suivant : donner rapidement 2 mg., soit 1/2 mg. par heure, puis espacer ensuite un peu plus les doses, soit 1/2 mg. toutes les deux heures, et ceci jusqu'à sédation franche, ou bien jusqu'à apparition de diarrhée, nausées ou vomissements. En principe, ne pas dépasser la dose de 4 mg. pendant les 24 heures. Cette dose est habituellement suffisante dans les cas moyens, mais une attaque plus violente ou qui cède mal pourra demander à être traitée plusieurs jours habituellement à doses inférieures et décroissantes.

Les résultats cliniques sont bons en général, mais il existe des crises qui réagissent mal à la colchicine, par ailleurs on peut être gêné par la diarrhée.

Ces lacunes de la colchicine « per os » paraissent devoir être comblées par l'utilisation de la colchicine intraveineuse qui a suscité chez quelques-uns un grand enthousiasme.

La première publication concernant cette voie d'utilisation est de Coste et Durupt en 1911. Ces auteurs rapportent avoir traité sept sujets, quatre ont été très soulagés au cours d'un accès traînant où la colchicine « per os » était inactive.

Deux n'en ont pas tiré bénéfice.

Un malade réagissait aussi bien aux deux modes d'administration, mais la diarrhée gênante n'existait pas avec l'emploi de la voie intra-veineuse.

Coste concluait à l'intérêt de la voie intra-veineuse dans les crises traînantes, après échec de la voie buccale, et pour éviter une diarrhée gênante.

Gutman déclare n'avoir qu'une expérience limitée de la voie intra-veineuse. Sur 14 cas ainsi traités, il a eu 4 résultats spec-

taclaires, 8 réponses favorables, mais incomplètes, deux échecs. Il n'a pas observé d'accidents intestinaux après une injection unique, mais ceux-ci peuvent apparaître avec la répétition des injections.

Mugler s'est fait dans plusieurs publications l'ardent défenseur de la voie intra-veineuse qui lui a donné d'excellents résultats. Sur un total d'une centaine d'injections, il n'a pas eu d'incidents.

De leur côté, Graham et Roberts ont traité par la colchicine intra-veineuse 33 patients avec d'excellents résultats.

Ces auteurs et Mugler injectent d'emblée 3 mg. (3 cc. de colchinéos Houdé). D'autres préfèrent commencer par 1 à 2 mg., quitte à répéter l'injection.

Il paraît donc bien que la voie intra-veineuse soit une excellente méthode d'utilisation de la colchicine en particulier par sa rapidité d'action. Les accidents ne paraissent guère à craindre. Rappelons ici que dans les processus néoplasiques, des malades ont reçu sans ennuis, des doses intra-veineuses de 2 à 3 mg. par jour, pendant des semaines et des mois.

L'administration simultanée de vitamines PP, C, complexe B, augmente la tolérance du produit dans les traitements au long cours (Huant).

L'utilisation de la voie intra-veineuse doit-elle être systématique ?

Beaucoup d'auteurs ne le pensent pas (Coste, Paillard, Violle). Dans une minorité de cas il est vrai, la voie intra-veineuse s'est révélée moins active que la voie buccale. Jacobson a noté l'éclosion d'une crise aiguë après colchicine intra-veineuse. De plus, la colchicine est irritante pour les veines, nous avons parmi nos malades un goutteux qui a fait une phlébite après une injection de colchicine intra-veineuse. Enfin toute erreur de technique avec injection de produit sous-cutanée est très douloureuse pour le patient.

Il paraît donc sage de conserver la voie buccale, si elle est très active et ne donne pas d'accidents digestifs ; sa posologie en est plus facilement contrôlable.

La voie intra-veineuse a sa place dans les insuccès de la voie orale ou dans ses intolérances.

b) Depuis quelques années, beaucoup d'auteurs non contents d'utiliser les propriétés curatives de la colchicine, cherchent à l'employer à titre préventif.

Désormais, à la moindre suspicion de crise (élancements, articulation enraidie, un malaise général), le médecin, et le plus souvent le patient avant lui, a recours à la colchicine.

On conseille de prendre 1/2 à 1 mg. toutes les heures ou toutes les 2 heures, et le plus souvent tout rentre dans l'ordre. A condition d'être prise à la première alerte, une dose de 2 à 3 mg. suffit le plus souvent à faire avorter une crise certaine.

Comme l'angineux, sa trinitrine, le goutteux doit toujours porter sur lui ses granules de colchicine.

c) La colchicine active dans la crise aiguë, capable de faire avorter une crise menaçante, paraît également devoir être utilisée désormais pour la prévention des crises : sous la forme d'un traitement à long cours plus ou moins continu. Il s'agit d'une indication relativement récente.

— Liève a mentionné cette méthode en 1948 et l'utilise habituellement, mais elle paraît avoir été moins étudiée en France que dans les pays anglo-saxons.

— Cohen conseille 1/2 mg. trois fois par jour, une semaine sur quatre, avec de bons résultats.

— Talbott prescrit un traitement continu avec des posologies variables selon le rythme habituel des crises.

— Gutman emploie systématiquement cette méthode chaque fois que la fréquence des crises lui paraît justifier cette pratique : soit 0,5 à 1 mg. chaque soir ou un soir sur deux.

Ces doses n'ont pas d'effets gastro-intestinaux nuisibles et aucun accident toxique hépatique ou médullaire n'a été relevé.

— Talbott a pu donner dans des formes graves 1 à 1,5 mg. pendant cinq ans, sans incidents. En cas de crises aiguës, la drogue garde toute son activité et cela aux doses habituelles.

— Gutman a suivi 73 malades qui avaient de la colchicine au long cours.

Dans 31 cas, un recul de 16 mois à 1 an lui permet de porter un jugement sur la valeur de cette méthode.

Il note 18 résultats remarquables avec disparition des crises ou crises mineures. 13 autres malades que de multiples crises condamnaient à une virtuelle incapacité de travail, ont retrouvé leur pleine activité.

Résultats incomplets ou équivoques dans 8 cas.

Un malade de D. Kersløy voit ses attaques contrôlées par 1/2 mg. de colchicine 2 fois par jour depuis cinq ans.

Un autre malade, qui prend 1 mg. 1/2 depuis trois ans, fait une rechute grave chaque fois qu'il interrompt la médication.

Cette méthode est donc des plus encourageantes. En réduisant le nombre des crises aiguës, il est possible que nous prévenions aussi la précipitation d'urates et la formation de tophi.

Cette thérapeutique peut ainsi dépasser la valeur d'un simple traitement symptomatique (Lièvre).

III. — Aspirine et salicylate.

L'utilisation des salicylés est très ancienne dans la goutte. Mais la médiocre action du salicylate sur la crise aiguë et le fait que le médecin praticien français ose rarement prescrire de l'aspirine à ses malades, avaient fait presque complètement abandonner cette médication. Les travaux modernes en particulier anglo-saxons ont remis à l'honneur les salicylés en nous éclairant sur leur mécanisme d'action. Surtout ils ont mis en évidence d'une manière scientifique un fait que connaissaient spontanément nombre de gouteux, celui de la supériorité de l'aspirine sur le salicylate de soude.

En effet, l'aspirine est plus rapidement absorbé que le salicylate par les muqueuses. Ses effets analgésiques se produisent environ 15 à 30 minutes après l'ingestion. Son élimination est par contre plus lente, l'acide salicylique se retrouvant dans les urines pendant 2 à 3 jours.

Roskam et Van Cauwenberge ont montré que la salicylémie était plus haute avec l'aspirine qu'avec le salicylate de soude. Enfin les nombreux malades que nous avons interrogés ont tous confirmé leur préférence pour l'aspirine.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.

A côté de leur action analgésique et antithermique, deux propriétés principales des salicylés sont utiles dans la goutte :

- Action uricosurique,
- Action dite hormonale.

1° Action uricosurique.

Des expériences déjà anciennes de Marrot, Lecorché, ten-

daient à montrer que sous l'influence de l'acide salicylique 50 % de l'acide urique en excès dans le sang était éliminé.

Sec et Bouloumié ont insisté sur l'accroissement de l'excrétion urique provoquée par ce corps ; Rockwood (1909), Denis (1915) confirment ces faits. L'expérimentation a prouvé que l'aspirine était plus efficace à ce point de vue que le salicylate de soude.

Ce fait curieux s'observe aussi bien chez le sujet ayant un régime normal que chez le sujet soumis à une restriction complète des purines.

Galimard a montré que l'aspirine agissait en bloquant la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

Benedict et ses collaborateurs, chez leur grand goutteux A. L., ont constaté que l'aspirine à la dose de 6 gr. par jour doublait et presque triplait l'uricosurie. Avec des doses de 2,6 à 4 gr. par jour pendant trois mois, l'uricosurie était en moyenne de 300 mg. par jour, plus élevées que le taux moyen, et surtout l'étude avec l'acide urique, marqué après cette période, a révélé que le « pool miscible » était passé de 31.000 mg. à 2.000 mg. sans d'ailleurs que l'uricémie varie d'une façon significative.

2° Action dite hormonale.

Il semble que les salicylés produisent une réaction endocrine de l'organisme comme en témoignent leur action sur les polynucléaires éosinophiles (Roskam et Van Cauwenberge), à vrai dire inconstamment retrouvée (Meade et Smith, Coste) ;

— leur action sur le système lymphoïde (Champy) ;

— leur action sur les surrénales et la rate du point de vue histologique (Robinson, Champy) ;

— leur action sur l'ascorbic surrénale (Roskam et Van Cauwenberge, Keleman et Coll., Hetzel).

Cochran et Roskam ont décrit des syndromes cushingoïdes après aspirine.

Enfin Roskam aurait trouvé après aspirine une augmentation des corticoïdes réducteurs, mais ce fait est nié par Coste (Technique personnelle sur le dosage des cortisonoïdes).

S'agit-il d'une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien, comme le voudrait Roskam ? Coste fait remarquer à juste raison que cette action n'est pas spécifique et que de nombreux médicaments jouissent de cette propriété.

D'autre part, les doses employées expérimentalement pour juger de cette action hypophysocorticotrope sont beaucoup plus élevées que celles utilisées en clinique.

Faut-il invoquer avec Coste une action corticotrope directe (expériences sur des animaux hypophysectomisés). Cette hypothèse, qui soulève d'ailleurs les mêmes critiques que l'hypothèse précédente, semble de l'aveu même de Coste, trop faible pour expliquer toutes les vertus thérapeutiques des salicylés.

Il s'agit donc sans doute d'une action périphérique identique à celle de la cortisone ou d'une action synergique comme le suggèrent les travaux de Michotte sur l'acide pyrocatechol-3-carboxylique produit d'oxydation de l'acide salicylique et peut-être principe actif du salicylate.

L'aspirine peut s'utiliser soit à doses fortes, 4 à 6 gr. par jour, l'action uricosurique est alors maxima, soit à doses moyennes 2 à 3 gr. par jour, qui sont très bien tolérées, même pendant une longue période. L'aspirine est indiquée pour les petites crises où elle permet « d'économiser » la colchicine ou la phénylbutazone.

Elle est surtout utile comme traitement de fond, s'associant ou alternant avec la colchicine. La prescription de l'aspirine au cours des repas, ou bien avec des boissons alcalines, permet d'éviter les petits accidents digestifs.

IV. — Les dérivés de l'acide phénylquinoléine carbonique.

L'usage de ces dérivés a subi ces dernières années de nombreuses critiques. Les auteurs, surtout anglo-saxons, lui reprochent sa toxicité, notamment hépatique, et son activité plutôt faible. Cependant, celle-ci nous semble indiscutable, l'augmentation de l'uricosurie étant presque constante, les effets cliniques sont moins spectaculaires, mais plusieurs de nos malades s'en trouvent très satisfaits.

Quant à la toxicité, les produits utilisés en France, acide phénylquinoléine carbonique (Atophan) et phénylcinchoninate d'allyle (Atoquinol), ne le sont qu'à doses élevées et prolongées. Nous n'avons pas eu d'accidents notables chez nos malades en utilisant des doses de 0 gr. 80 par jour par courtes périodes discontinues. Certes, les ictères semblent dépendre parfois de

sensibilisation acquise ou d'idiosyncrasie et s'accompagnent de manifestations cutanées ou fluxionnaires de type allergique. Mais en évitant ce produit chez les polysensibilisés, en suspendant le médicament à la première apparition de troubles digestifs ou de manifestations cutanées, on évite le plus souvent les accidents, et il ne nous semble pas que l'on doive supprimer ce médicament de l'arsenal thérapeutique du gouteux.

Des auteurs américains et scandinaves ont étudié récemment un nouveau dérivé, l'acide - 3 - hydroxy 2 - phénylcinchoninique (Oxinofen), qui semble avoir des propriétés anti-inflammatoires importantes sur les maladies du collagène, puisqu'il agit aussi bien dans la goutte que dans le rhumatisme articulaire aigu et dans la polyarthrite. Ses effets semblent favorables dans la plupart des cas de goutte (Simpson et Bunim le déclarent presque aussi actif que la colchicine), sans que ce corps exerce une action uricosurique manifeste (Iversen). Mais sa toxicité est très notable. Simpson et Bunim constatent des réactions toxiques chez 16 de leurs 20 malades, et Iversen conseille de ne pas prolonger le traitement plus de 4 à 5 jours.

Il ne semble donc pas que ce produit soit à conseiller dans une affection chronique et récidivante comme la goutte.

V. — Autres thérapeutiques.

1° Alcalins et pipérazine.

La bonne tolérance des alcalins, sels de lithine, sels de pipérazine est proportionnelle à la médiocrité de leur activité. Permettre une meilleure solution de l'acide urique ne semble d'ailleurs pas essentiel à la lumière des dernières acquisitions de la physiopathologie de la goutte.

Cependant, il serait prématuré de dire que ces médicaments sont complètement inutiles aux gouteux. En effet, l'utilisation d'agents fortement uricosuriques (aspirine, bénomid, cortisone, ou même phénylbutazone) rend souvent nécessaire ces agents uricolitiques pour éviter une précipitation de l'acide urique dans les urines. L'association Aspirine-Pipérazine est par exemple à conseiller.

2° *Traitements désensibilisants.*

Si les antihistaminiques préconisés par Violle sont souvent inefficaces, l'autohémothérapie (Paillard, Sérane) n'est pas dénuée d'action et peut rendre des services associée parfois aux hyposulfites.

3° *La Pyrétothérapie*, qu'elle soit sous forme d'injections, de vaccins, d'huile soufrée, d'abcès de fixation, peut parfois être utile pour guérir des crises subintrantes qui résistent à la colchicine et même à l'A.C.T.H. (Isemein, Serre et Mirouze).

4° *Les métaux lourds.*

Les ressemblances cliniques entre certaines formes chroniques de goutte et la polyarthrite chronique évolutive (Forestier et Mlle Certonciny, Ravault, Vignon et Détry) ont fait préconiser les métaux lourds : or et cuivre. Les résultats publiés par Forestier semblent très favorables. Aubertin et Isemein emploient volontiers l'or dans les formes chroniques.

Parmi nos malades, 6 reçurent des sels d'or, 5 en retirèrent un bénéfice notable qui cependant ne s'est pas toujours révélé durable.

Leur action paraît s'épuiser au bout de quelques séries. Les sels de cuivre semblent moins efficaces.

5° *Les agents physiques.*

Les corps radioactifs (thorium X à doses progressives, chlorure de radium associé au cinchophène sodique, la radiothérapie à doses anti-inflammatoires) sont parfois utiles dans les formes traînantes prolongées. Le thorium est peut-être actif sur les tophi. Leur activité tient probablement à leurs propriétés anti-inflammatoires et à leur action sur les nucléoprotéines (comparable à celle de la colchicine). Parmi les autres agents physiques, les bains de caisse par la sudation importante qu'ils entraînent, sont très souvent utiles dans le décours des crises traînantes.

VI. — Cures thermales.

La goutte est une des indications les plus classiques de la cure thermale.

Les eaux sulfatées calciques et magnésiennes du Groupe Vosgien (Vittel, Contrexéville) sont les eaux types de la diathèse urique avec celles des stations de diurèse (Evian, Capvern).

Si les troubles digestifs sont prédominants on discutera Vichy qui combat les troubles hépatiques et l'acidose du goutteux.

Châtel-Guyon lutte contre les autointoxications digestives si souvent responsables de la fréquence et de la récurrence des crises.

A l'opposé de ces stations qui modifient surtout le terrain, se situe un autre groupe qui exerce une action sédative sur des phénomènes douloureux articulaires et périphériques : stations sulfureuses (Aix-les-Bains), stations chlorurées sodiques ou oligométalliques radioactives (Bourbon-Lancy, Bourbon-l'Archambault), boues telles que celles de Dax.

Mais si les indications des cures thermales ont été précisées depuis longtemps, le mode d'action des eaux thermales est mieux connu à l'heure actuelle et le caractère mystérieux de l'efficacité des cures commence à se dissiper. Nous avons surtout en vue les eaux sulfatées calciques et magnésiennes du groupe vosgien : elles agissent essentiellement par leur pouvoir diurétique (mobilisation urique des tissus ; puis élimination rénale, diurèse aqueuse accrue) ; ce pouvoir semble dépendre de leur action sur le système nerveux, de leurs propriétés alcalinisantes et de leur teneur en ion calcium dont le rôle semble important dans l'élimination rénale de l'acide urique. Mais elles agissent aussi dans la goutte sur les causes déclenchantes des crises par leurs propriétés antiallergiques (Finck), leur action sédative sur le système neurovégétatif (Santenoise) et peut-être même par une action hormonale (Loeper).

Elles représentent donc une des thérapeutiques les plus complètes et les plus physiologiques que l'on puisse offrir au goutteux.

THERAPEUTIQUES NOUVELLES DE LA GOUTTE

A. C. T. H. ET CORTISONE

Depuis les premières publications américaines, il y a cinq ans, l'A.C.T.H. et la Cortisone ont acquis droit de cité dans le traitement de la goutte.

Il n'est cependant pas inutile de revenir sur les résultats du traitement hormonal, et sur ses indications qui semblent s'être modifiées depuis 1949.

I. — Bases pharmacodynamiques.

Les indications de l'hormonothérapie sont tirées d'une part, de l'action de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur le métabolisme des purines, d'autre part, de leurs propriétés antiinflammatoires et antiallergiques non spécifiques.

A. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME DES PURINES.

1° *Au niveau tissulaire.*

L'action catabolique de la cortisone sur les protéines s'exerce tout particulièrement sur les nucléoprotéines. On sait l'action élective des 11 oxystéroïdes sur le système lymphatique, le thymus, les éléments cellulaires jeunes. Ils augmentent donc la formation endogène de l'acide urique aux dépens des nucléoprotéines.

Pour Wolfson, la formation de l'acide urique lui-même est accélérée au sein même de l'organisme par activation de la xanthine déshydrogénase hépatique.

Par ailleurs, Thorn a souligné l'effet de l'A.C.T.H. sur le catabolisme azoté traduit par l'augmentation du rapport acide

urique-créatinine, rapport dans lequel il a voulu voir primitivement un test de la faculté de réponse de la surrénale à la stimulation de l'A.C.T.H. Ce fait est complété par la constatation d'un abaissement du rapport oxypurines-créatinine (Wolfson, Cohn, Levine, Kadota), preuve d'une désintégration plus complète des purines. Les expériences faites avec injection intraveineuse d'acide urique marqué, ont révélé que les deux hormones augmentaient le turn over de l'acide urique, c'est-à-dire le taux de renouvellement du pool miscible. Les faits peuvent expliquer une partie des actions secondaires de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

a) Augmentation de l'uricémie qui peut se faire dès le début de la cure hormonale. Parfois, au contraire, après une chute de l'uricémie, coïncidant avec une uraturie importante, l'uricémie remonte en fin de traitement, tandis que l'uraturie revient aux taux antérieurs à la cure hormonale.

b) Les rechutes qui se produisent deux ou trois jours après l'arrêt du traitement peuvent s'expliquer comme une conséquence de ce « catabolisme nucléoprotéique » dont l'action néfaste était probablement masquée pendant l'hormonothérapie par les propriétés anti-inflammatoires et uricosuriques de l'A.C.T.H. et de la cortisone.

En effet, l'explication de ce fait par un épuisement de la corticosurrénale semble peu satisfaisante.

Levin, Fred et Basset ont montré, dans un travail critique très objectif, que la reprise d'accès de goutte après la fin de la cure d'A.C.T.H., ne correspondait pas à une activité diminuée de la corticosurrénale. La fonction de la corticosurrénale est normale quand éclate l'accès, autant que l'on puisse en juger par l'étude de l'éosinophilie, des 11 oxystéroïdes, et du sodium urinaire.

Les mêmes auteurs ont montré que la testostérone était capable de déclencher les mêmes rechutes que l'A.C.T.H. et la cortisone.

En effet, la testostérone, aux doses quotidiennes de 100 à 200 mg. chez 10 malades en pleine crise de goutte aiguë, en a nettement amélioré cinq. Parmi ceux-ci, deux eurent une rechute quelques jours plus tard. Trois goutteux sur quatre, qui furent traités par la testostérone en période d'accalmie, firent un accès aigu deux à cinq jours après l'arrêt du traitement. Ces faits sont explicables quand on connaît l'action catabolique de

la testostérone sur les organes lymphoïdes et son action sur l'excrétion urinaire de l'acide urique. De toute façon, la testostérone n'est pas suspecte d'épuiser la surrénale, bien au contraire.

Enfin, la colchicine, toujours selon les mêmes auteurs, n'agit pas par l'intermédiaire de l'axe hypophysosurrénal, même quand elle se montre capable d'empêcher la rechute d'un accès de goutte aiguë à la fin de l'A.C.T.H.

c) Enfin, cette action catabolique semble devoir expliquer les faits publiés récemment par Batterman et Traeger. Chez quatre malades atteints de P.C.E., l'administration journalière de 100 mg. de cortisone par voie orale entraîna une nette augmentation de l'acide urique sanguin après une période variant de 30 à 60 semaines. Chez trois sujets, l'uricémie dépassait 60 mg. Chez un malade, après quarante-cinq semaines de traitement, se déclara une véritable crise de goutte aiguë, l'uricémie atteignant alors 73 mg.

Ces faits cependant ne semblent pas confirmés par d'autres auteurs. Notamment, nous pouvons relever les dosages effectués chez les polyarthrites soumises à une cure prolongée de cortisone et exposés dans la thèse de Mlle Rabut :

— Mme R...,	avant traitement	58 mg.
	après 23 gr.	51 mg.
— Mme L...,	avant	36 mg.
	après 1.875 mg. A.C.T.H. et 1.975 mg. cortisone.	42 mg.
— Mme L...,	avant	38 mg.
	après 3 g. 200	43 mg.
— Mme G...,	avant.	30 mg.
	après 3 g. 900	37 mg.
— Mme D...,	avant	38 mg.
	après 37 gr.	44 mg.
— Mme D...,	avant	78 mg.
	après 3 g. 20	45 mg.
— Mme C...,	avant	50 mg.
	après 3 gr.	43 mg.
— Mlle B...,	avant	50 mg.
	après 25 gr.	28 mg.

La cortisone même prolongée ne semble donc pas augmenter l'uricémie d'une manière notable.

2° *Au niveau du rein.*

Le taux de l'uricurie est presque toujours augmenté par l'administration de cortisone et d'A.C.T.H. (Alpine et Coll., Thorn et Coll., Forsham et Thorn, Wolfson, etc.).

Ces faits sont bien mis en évidence dans les travaux de Coste : l'uraturie suivie au cours de vingt cures hormonales a augmenté dans tous les cas, tout au moins au début. Dans quatre cas, après s'être d'abord élevée, elle baissa à partir du quinzième jour du traitement, malgré la continuation de celui-ci (trois fois sous A.C.T.H., une fois sous cortisone).

L'augmentation fut plus rapide et souvent plus considérable avec l'A.C.T.H., mais parfois elle fut plus durable avec la cortisone.

L'uricémie s'abaisse le plus souvent (10 fois), mais augmenta dans trois cas (une fois avec A.C.T.H., deux fois avec cortisone).

Nos résultats sont très comparables : le plus souvent, l'uricémie baisse, mais dans deux cas l'uricémie augmenta en fin de traitement.

Quelle est l'explication de cette augmentation de l'uraturie ? Nous avons vu que l'acide urique filtré au niveau du glomérule est réabsorbé au niveau des tubes. L'excrétion tubulaire de l'acide urique ne semble pas exister chez l'homme.

Comme la clearance glomérulaire est peu modifiée par la cortisone (diminuée pour Ingbar, augmentée pour Kendrick), il ne peut s'agir que :

— d'une augmentation de l'uraturie par élévation de la production de l'acide urique ;

— ou bien surtout (puisque l'uricémie baisse parallèlement à l'élévation de l'uraturie) d'une augmentation de la clearance de l'acide urique.

C'est ce qu'a démontré Traeger chez nos malades dans la thèse de Charlot. Le fait est net dans les cas où l'étude de la clearance a été effectuée entre 1 et 12 heures après l'injection d'A.C.T.H.

Dans ces conditions, les clearance ont passé de :

- 23 cc. à 37 cc./min. ;
- 8,8 cc. à 45,5 cc./min. ;
- 3,5 cc. à 9,2 cc./min.

3° *Pool miscible.*

Les actions divergentes de l'A.C.T.H. et de la cortisone (augmentation de la production de l'acide urique et élévation de la cléarance de l'acide urique) ont des résultats variables sur la quantité d'acide urique en solution dans l'organisme, sur le pool miscible. Cependant jusqu'ici l'étude n'a été faite que pendant des expériences courtes, n'excédant pas trois jours, ni 300 mg. d'hormone injectée. Quand l'on connaît les effets tardifs ou secondaires du traitement hormonal, on peut penser que ces données ne sont pas absolues.

Toutefois, dans ces conditions, selon Bishop, l'A.C.T.H. et la cortisone ont des effets différents sur le pool miscible. La masse du pool diminue après cortisone, alors qu'elle tend à augmenter après A.C.T.H. Ainsi l'A.C.T.H. augmenterait la synthèse de l'acide urique sans accroître de façon comparable les effets des mécanismes urico-éliminateurs, en particulier l'excrétion rénale. La cortisone aurait au contraire une action uricosurique plus importante.

B. — PROPRIÉTÉS ANTI-INFLAMMATOIRES.

Nous avons vu que l'acide urique en lui-même n'avait probablement aucun rôle direct dans la crise de goutte aiguë et que celle-ci se présentait plutôt comme une crise allergique ou comme un syndrome d'adaptation.

C'est donc beaucoup plus les propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques des hormones qui seront utilisées dans la goutte aiguë (Gutman, Levin).

D'ailleurs le délai d'apparition de l'amélioration dans la crise aiguë après A.C.T.H., rend peu probable l'intervention de l'élimination de l'acide urique. Il semble qu'à ce point de vue, l'A.C.T.H. soit plus efficace, son action étant plus rapide, et son activité antalgique plus importante que celles de la cortisone.

II. — Posologie.

Les doses d'A.C.T.H. utilisées seront de 50 à 100 mg. par jour. Gutman et Yu ont montré qu'un certain nombre d'échecs étaient dus à une posologie trop faible.

Les doses de cortisone seront doubles au début, le traitement prolongé se faisant avec 100 ou 150 mg. par jour.

Bien entendu, on y associera un régime apurinique sans sel, et l'on respectera les contre-indications des hormones : tuberculose, ulcère d'estomac, défaillance cardiaque. Les obèses pléthoriques et légèrement hypertendus supportent en général bien le traitement hormonal.

En principe, on ne devra associer ni aspirine ni bénomid à l'hormonothérapie, leur action sur la réabsorption tubulaire de l'acide urique étant affaiblie par un phénomène de compétition.

Par contre, il faudra toujours associer la colchicine :

- pendant la cure les deux médicaments agissent probablement d'une manière synergique ;
- après la cure, la colchicine est utile pour prévenir les rechutes.

Pour Gutman, la phénylbutazone pourrait remplir le même rôle que la colchicine. Il semble cependant peu logique d'associer deux médicaments qui ont des effets toxiques voisins. On risque ainsi, a priori, d'augmenter les chances d'œdème, d'ulcérations gastriques, d'hémorragies digestives, etc...

III. — Les résultats.

C'est avec l'A.C.T.H. qu'ont été faits les premiers essais chez les gouteux, et Hellman d'une part, Robinson, Conn, Block et Louis d'autre part, ont montré que l'A.C.T.H. avait la propriété de guérir l'accès de goutte et de le déclencher lorsqu'il était injecté dans l'intervalle des accès.

Ce qui frappe dans les premières publications américaines, c'est d'une part la faiblesse des doses employées, 50 à 100 mg., et la durée très courte du traitement, 1 à 4 jours. Souvent même, les auteurs employaient une dose unique d'A.C.T.H. avec un

résultat très rapide. Ainsi les premiers résultats d'Hellman et de Robinson sont confirmés par Wolfson, Margolis, Spies et Stone, Kauffman, Thorn, Hench, Boland. Gutman et Yu publient onze cas, avec sept réponses favorables, et quatre échecs qui réagirent par la suite à la colchicine.

En France, Coste, Lièvre, confirment l'effet remarquable de l'A.C.T.H. sur la goutte aiguë.

Mais la plupart des premiers cas publiés concernaient des malades non sélectionnés qui, la plupart, réagissaient favorablement à la colchicine.

Bien que séduits par la rapidité d'action de l'hormonothérapie, devant les récurrences assez fréquentes et un certain nombre d'échecs, les auteurs en vinrent d'une part à sélectionner les malades et à réserver l'hormonothérapie aux échecs ou intolérances de la colchicine ; d'autre part, à augmenter les doses. Ainsi Gutman pense que ses échecs se sont réduits de 30 à 10 % depuis qu'il a adapté ses doses à la gravité de ses cas, et il fait les premiers jours jusqu'à 200 mg. d'A.C.T.H.

Notons aussi que Wolfson et ses collaborateurs traitèrent douze gouttes sur treize avec succès par une seule injection de 100 mg. d'A.C.T.H. retard.

Quant à la cortisone, peu d'auteurs lui sont favorables.

Si elle est capable comme l'A.C.T.H. d'enrayer les crises et de provoquer les mêmes récurrences, Gutman la trouve peu recommandable, la plupart des auteurs la déclarent inférieure à l'A.C.T.H. (Mac Cabe). Broide lui reproche sa lenteur d'action. Seul Friedlander, traitant un cas avec succès avec deux cures de trois jours de 300 mg., l'estime plus efficace. Coste signale son action plus lente, mais pense qu'elle est peut-être plus durable que celle de l'A.C.T.H.

Les cas que nous rapportons ne sont pas tous parfaitement superposables à ceux publiés dans les statistiques américaines. Nous n'avons traité par l'A.C.T.H. et la cortisone que les cas graves résistant aux thérapeutiques habituelles, notamment à la colchicine.

Il s'agissait :

- soit de formes aiguës mono-articulaires ;
- soit de formes aiguës polyarticulaires et fébriles ;

— soit de formes subaiguës polyarticulaires pouvant réaliser le tableau de la forme asthénique à poussées successives ou de la forme pseudo-polyarthrite chronique évolutive.

Nous avons essayé de juger, toutes les fois que nous avons pu revoir les malades, de l'effet lointain des cures hormonales sur l'évolution de la maladie goutteuse.

A. — FORMES AIGUËS MONOARTICULAIRES.

Le groupe comprend :

4 malades traités par l'A.C.T.H.,
2 malades traités par la cortisone,
et 5 malades traités par l'hydrocortisone.

1° Malades traités par l'hormonothérapie générale.

OBSERVATION N° 1.

Il s'agit d'un malade de 66 ans dans les antécédents duquel on retient une hérédité paternelle rhumatisante (il est impossible d'avoir plus de précisions) et diabétique. Lui-même est un gros mangeur (employé aux abattoirs), éthylique important (le malade avoue jusqu'à 5 litres de vin par jour, en moyenne 3 litres).

Il présente des accès de goutte depuis l'âge de 30 ans dont la sévérité est allée en s'accroissant, les crises articulaires durant parfois 6 à 8 mois, obligeant le malade à s'aliter et réagissant moins bien à la thérapeutique habituelle. Le malade entre pour une crise qui dure depuis deux mois et demi, et qui résiste à la thérapeutique. Elle atteint le poignet de la main D qui présente un œdème important et une impotence fonctionnelle complète ; la main est immobilisée en attitude vicieuse, en position demi-fléchie. Il présente par ailleurs des tophi oléocraniens, une hypertension à 17/9, un très gros cœur total. Pas de température, V. S. à 24 mm. L'uricémie est à 90 mg. Sur les radiographies, décalcification diffuse avec tendance à la destruction articulaire et ébauche de géodes.

Le malade reçoit un traitement associé d'A.C.T.H. (1440 mg en 22 jours, les doses variant de 100 mg à 40 mg par jour) et colchicine.

La mobilité du poignet réapparaît le lendemain en même temps que les douleurs diminuent et que l'œdème tend à disparaître.

Cependant, l'attitude vicieuse ne disparaît qu'au bout de 10 jours, la mobilisation passive et active devenant normale dès le quinzième jour.

Pas d'incident thérapeutique si ce n'est un subœdème des membres inférieurs.

En résumé, accès sévère déformant du poignet, durant depuis deux mois et demi et ayant réagi favorablement à l'A.C.T.H.

Les résultats éloignés sont inconnus, le malade n'ayant pas répondu à nos demandes de nouvelles.

OBSERVATION N° 2.

Malade de 40 ans, dans les antécédents duquel on relève des crises de paludisme de 1917 à 1942, une cholécystectomie en 1938 et une réintervention en 1946 pour péritonite sous-hépatique.

C'est un mois après l'intervention que le malade fait sa première crise de goutte. Les accès vont se répéter pour devenir subintrants.

Actuellement, le malade entre pour une crise du pied D qui dure depuis un mois.

L'examen montre des tophi au niveau des pavillons des deux oreilles.

L'uricémie est à 87 mg $\frac{0}{100}$.

Le traitement associé d'A.C.T.H. (12 jours à 50 mg par jour) plus colchicine (8 jours avec deux granules), amène une sédation complète.

Mais l'évolution ultérieure de l'affection reste inchangée.

Un mois après l'arrêt de l'A.C.T.H., les crises reprennent au rythme de une par mois, puis depuis un an, une tous les quinze jours.

Les crises ne sont pas plus sensibles à la colchicine depuis l'A.C.T.H.

OBSERVATION N° 3.

Malade de 53 ans, éthylique mais qui n'est pas un gros mangeur. Il entre dans le service pour une crise du gros orteil gauche et du gros orteil droit.

Sa première crise de goutte date de 1942 et c'est le 2^e accès qu'il présente à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire.

C'est un malade subfébrile entre 37°2 et 38°2.

La VS à 74 mm., l'acide urique sanguin est à 77 mg $\frac{0}{100}$.

Il présente par ailleurs un gros foie dépassant de trois travers de doigt les fausses côtes, et des signes de bronchite.

Echec complet de la colchicine donnée à la dose de 3 granules par jour.

Le malade est mis à l'ACTH 1700 mg : la crise reste rebelle en effet après une légère amélioration, rechute au niveau du gros orteil droit.

Par contre, réactivation très nette du colchique : le malade est définitivement amélioré par la teinture de colchique.

OBSERVATION N° 4.

Malade de 61 ans dans les antécédents pathologiques duquel on note :

Ethylisme ancien (malade cafetier, d'ailleurs plus dégustateur que gros consommateur).

— En 1914, l'intéressé est gazé (Ypérite).

— En outre, le malade qui a travaillé 16 ans dans les mines de charbon présente de petites lésions silicotiques qui ne paraissent pas évolutives.

Les premières crises de goutte ont débuté il y a 6 ans mais ont été méconnues. Elles se sont répétées plusieurs fois par an atteignant les orteils, les genoux, les poignets.

Actuellement depuis 8 jours, nouvelle crise touchant surtout l'épaule droite mais aussi le coude et l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce droit.

L'examen montre une sorte de périarthrite aiguë de l'épaule avec prédominance des signes douloureux au niveau de l'articulation acromio-claviculaire.

La VS est 87 mm., l'acide urique à 88 mg pour mille.

La colchicine améliore le malade mais seulement très partiellement. On commence alors un traitement d'ACTH à la dose de 100 mg par jour en y associant des infiltrations de novocaïne de l'articulation acromio-claviculaire.

L'amélioration est complète. La VS tombe à 4 mm.

Malgré la colchicine donnée après la cure d'ACTH, une récurrence se produit 15 jours après récurrence aussi violente avec une température à 40°.

Cette fois, la reprise de l'ACTH s'avère beaucoup moins efficace bien que l'on associe une cure de colchicine (5 jours à 3 granules, 3 jours à 2 granules) et de la radiothérapie à doses anti-inflammatoires.

Il garde pendant 2 mois des signes de périarthrite scapulo-humérale. Il reste deux mois sans crises mais le 12 juin, il refait une crise très violente qui succède à une angine. Guérison spectaculaire en 48 heures par l'Irgapyrine.

Le malade est revu 6 mois plus tard : il n'a plus refait de crises. Interrogé sur la valeur de l'ACTH, le malade s'en déclare très satisfait « L'ACTH a dans une large part déterminé ma guérison ».

Cependant il faut remarquer que cette guérison n'a été complète que depuis que le malade suit un régime très strict.

L'acide urique sanguin est à 0,92.

OBSERVATION N° 5.

Malade de 52 ans, agriculteur obèse et gros mangeur. Son père était goutteux.

Dans ses antécédents, on relève une intervention pour lithias vésiculaire en 1943, une fièvre typhoïde en 1951.

Par ailleurs depuis un an, poussées de cystite avec pyurie.

Il présente des crises de goutte depuis 20 ans. Avant guerre, ses crises revenaient 3 à 4 fois par an.

Sédation complète de 1940 à 1950.

La crise actuelle dure depuis deux mois et atteint principalement le genou droit. A l'entrée, ce genou présente une hydarthrose assez importante.

Température subfébrile entre 37°5 et 38°5. VS à 65 mm.

Acide urique : 75 mg pour mille.

Le malade est mis à la cortisone, 100 mg par jour.

Pendant les 48 premières heures, le malade présente une exacerbation thermique et douloureuse malgré l'association de colchicine. Puis la sédation est complète, après une cure de 25 jours, la VS est tombée à 24.

Pas de nouvelles depuis.

OBSERVATION N° 6.

Malade de 63 ans qui présente dans ses antécédents :

— du paludisme contracté en Orient,

— une obésité autour de 90 kg,

— des crises de gouttes du gros orteil depuis 6 ans avec en plus des lésions d'arthrose au niveau des genoux et de la région lombaire. Uricémie entre 105 et 40 mg,

— enfin des crises coronariennes d'efforts typiques qui ont abouti le 27 octobre 1950 à une ischémie myocardique avec infarctus antéro-septal à l'électrocardiogramme.

A l'occasion de cet infarctus, le malade fait une série de crises de goutte qui réagissent au début à la colchicine, celle-ci calme les douleurs articulaires sans modifier la scène angineuse qui, elle, est calmée par l'aminophylline.

Ces crises vont se répéter et résister à la colchicine.

On décide de mettre le malade à la cortisone mais devant les antécédents coronariens, on associe à ce traitement, du Tromexan.

Le malade reçoit 2500 mg de cortisone en 25 jours avec 150 mg par jour au début de la cure.

Sédation complète des douleurs. Pas de nouvelle scène angineuse. Le malade est revu un an 1/2 après la cure de cortisone.

Le malade a pris de la colchicine d'une manière régulière. Il n'a pas représenté de crise de goutte. Mais un diabète est apparu (16 mois environ après le traitement de Cortisone). Ce diabète est facilement équilibré par 30 unités IP Z plus régime.

Ainsi les résultats sont favorables dans 5 cas sur 6 (3 fois avec A.C.T.H., 2 fois avec Cortisone).

Un seul cas est un échec presque complet, l'activité de la col-

chicine ayant cependant été réactivée malgré l'inefficacité de l'A.C.T.H.

Les résultats éloignés sont peut-être plus favorables que ne l'écrivent certains auteurs. En effet, sur les 4 cas que nous avons pu revoir dans une seule observation, l'évolution est inchangée (Obs. 2, crises aussi fréquentes, colchicine pas plus active), dans une autre la colchicine est plus active (Obs. 3), dans les deux autres l'évolution de la maladie semble avoir été ralentie (Obs. 4 et Obs. 6), et notamment dans cette dernière il n'y a plus eu de récédive en un an et demi.

Cependant les indications de l'hormonothérapie générale dans les crises de goutte monoarticulaires doivent être restreintes. En effet, à l'époque où la plupart de ces observations étaient recueillies, l'Irgapyrine et la Phénylbutazone n'existaient pas en France. Il est probable qu'aujourd'hui nous pourrions dans quelques cas nous dispenser de l'A.C.T.H. ou de la cortisone en employant la phénylbutazone.

2° Malades traités par l'hydrocortisone.

Nous avons utilisé l'hydrocortisone chez 5 malades. Les malades présentaient un tableau à peu près identique : après une scène monoarticulaire ou polyarticulaire, la sédation était obtenue par la colchicine ou l'Irgapyrine, mais celle-ci restait incomplète et notamment il persistait une hydarthrose importante du genou. Dans 2 cas les radiographies montraient de petits signes d'arthrose du genou.

L'hydrocortisone injectée à la dose de 50 mg. après ponction du genou, a amené une guérison rapide de l'hydarthrose et une suppression des douleurs pratiquement totale en 24 heures.

Nous avons un recul suffisant chez un seul malade revu un an après : ce malade, qui présentait depuis trois ans des poussées douloureuses avec hydarthrose au niveau du genou droit, n'a pas vu réapparaître de douleur à ce niveau.

L'amélioration articulaire est d'ailleurs signée par une diminution de l'atrophie musculaire du quadriceps correspondant.

Un cinquième cas, par contre, a été un échec : il s'agissait d'un malade âgé, qui présentait des lésions importantes de genou mixte goutteuses et arthrosiques : l'amélioration a été très minime, et après la troisième injection l'intéressé a fait une crise de goutte au niveau du poignet.

Cette observation pose d'ailleurs la question de la résorption du composé F par la synoviale.

B. — FORMES AIGÜES POLYARTICULAIRES.

La deuxième série de malades comprend des gouteux présentant des accès polyarticulaires aigus fébriles simulant souvent le rhumatisme articulaire aigu, mais le plus souvent précédés d'accès typiques du gros orteil.

Nous n'avons pu revoir que 6 malades, les 3 autres n'ayant pas répondu à nos demandes de nouvelles.

OBSERVATION N° 7.

Malade de 46 ans qui présente des antécédents gouteux héréditaires certains.

Pas d'antécédents personnels notables en dehors d'un épisode pleural à l'âge de 18 ans. Le malade n'est pas obèse.

Depuis l'âge de 34 ans, le malade a présenté 4 épisodes semblables : crises aiguës polyarticulaires fébriles ayant toutes débuté par une crise du gros orteil. Au cours de ces crises, échec total de la médication salicylée injectable et per os. La colchicine apporte un soulagement, mais est mal supportée du point de vue digestif.

La crise qui motive l'hospitalisation a débuté il y a une semaine, s'accompagne d'une température élevée entre 39° et 40°, les douleurs intéressent actuellement les 2 gros orteils et l'avant-pied, les articulations phalangiennes des 3^e et 4^e doigts de la main droite, le poignet droit et les 2 coudes avec notamment 2 gros hygromas olécraniens.

Cette crise simule d'assez près la maladie de Bouillaud, mais l'acide urique est à 105 mg et il existe de petits tophi à la main droite.

La colchicine par voie Intra-Veineuse associée à l'atophan améliore la scène clinique. Echec du Distilbène.

Comme la situation s'éternisait, on reprend colchicine Intra-Veineux plus Cortisone (1600 mg en 16 jours).

Excellents résultats : nettoyage des localisations articulaires, disparition d'un hygrome rotulien gauche, le droit persiste mais avec des nodules umatiques. Persistance de petits tophi sur les 3^e et 4^e doigts à droite, la température est normale. L'uricémie est tombée à 80 mg.

L'association de colchicine à la cortisone a empêché toute recrudescence des crises douloureuses.

Par contre, 2 jours après l'arrêt de la cortisone bouffée délirante avec poussée hypertensive à 17,5.

Tout se calme en 3 jours avec Gardénal, Dilvasène, sérum glucosé hypertonique, la Tension Artérielle tombe à 11.

Aucune nouvelle depuis 3 ans.

OBSERVATION N° 8.

Malade de 56 ans éthylique qui présente des séquelles articulaires du genou droit d'une blessure de guerre.

Les premières crises de goutte ont eu lieu en 1935 : d'abord mono-articulaires, elles sont devenues polyarticulaires. Le diagnostic de goutte ne semble pas avoir été fait et le malade est traité au salicylate, à l'aspirine, aux sels d'or, avec un succès très médiocre.

En 1951, le malade dut rester alité pendant 6 mois. La poussée actuelle dure depuis 15 jours est accompagnée d'une température à 39°5 et d'une atteinte des deux genoux et des 2 pieds. La VS est à 72 mm., l'uricémie à 73 mg.

On commence un traitement de colchicine (3 granules pendant 5 jours) suivi d'Atophan, Piperazine plus radiothérapie. Dès la fin de la colchicine qui avait amélioré le malade mais incomplètement, récidive des phénomènes douloureux avec température à 38°.

On commence alors un traitement de Cortisone : 2 gr. en 18 jours; sédation complète, mais dès l'arrêt de la cortisone malgré de petites doses d'ACTH (25 mg par jour), récidive très sensible à la colchicine.

Le malade est resté par la suite amélioré pendant un an environ. Il a fait une récidive en Novembre 1952.

OBSERVATION N° 9.

Malade de 53 ans, gros mangeur obèse pléthorique, éthylique avec un gros foie.

Le malade a présenté par trois fois dans sa vie des crises de goutte qui toutes ont revêtu un caractère polyarticulaire fébrile, pseudo-rhumatisme articulaire aigu. Jamais de séquelles.

La poussée actuelle dure depuis 10 jours et atteint les 2 pieds, spécialement les 2 gros orteils, les poignets et accessoirement les coudes. Il existe un gros œdème avec rougeur locale et des douleurs à recrudescence nocturne. L'uricémie est à 60 mg. %. Petits dépôts tophacés dans les os de la main et des pieds.

L'amélioration est très incomplète par la colchicine (18 granules), le malade est mis à la cortisone 150 puis 100 mg pendant 20 jours.

Amélioration à peu près complète du tableau polyarticulaire. Persistance de quelques douleurs légères au niveau des pieds. Pas de nouvelles du malade depuis trois ans.

OBSERVATION N° 10.

Malade de 50 ans qui présente dans ses antécédents une typhoïde et des angines à répétition. Malade gros mangeur.

Les premières crises de goutte ont débuté à l'âge de 28 ans et d'emblée ont pris une forme polyarticulaire fébrile atteignant les pieds, les tibiotarsiennes et les genoux.

Par ailleurs crises de coliques néphrétiques avec élimination de petits calculs. Uricémie entre 45 et 72 mg pour mille.

La crise de goutte actuelle qui a débuté il y a deux mois (après quelques excès de table) s'accompagne d'une température subfébrile d'une VS à 90. La colchicine efficace sur les premières crises s'avère inefficace.

Echec d'une cure d'ACTH (2 gr.) et d'une cure de Cortisone (850 mg).

Mais le malade est amélioré par le spécifique Béjean plus radiothérapie.

OBSERVATION N° 11.

Malade de 48 ans souffrant depuis l'âge de 28 ans de crises de goutte localisées pendant longtemps aux membres inférieurs.

Depuis 6 ans, extension aux articulations des bras.

La crise actuelle dure depuis 8 jours et atteint les pieds, les genoux, le poignet et le coude gauche.

Gros foie, uricémie à 71 mg.

La température oscille entre 39 et 40°. La VS est à 75 mm.

La colchicine (4,4 puis 2,2) atténue les douleurs, mais l'aspect reste identique.

On met le malade à l'ACTH qui entraîne une disparition rapide des douleurs (1300 mg).

On complète la cure par un traitement d'entretien à la colchicine.

Le malade est revu un an 1/2 après : il a fait plusieurs récides, mais qui ont été sensibles à la colchicine.

OBSERVATION N° 12

Malade de 62 ans dans les antécédents duquel on relève un père obèse et éthylique et un frère gouteux.

Lui-même est un ancien obèse à 80 kg. gros mangeur. Chaque fois que le malade a suivi un régime strict ses crises ont diminué ou même disparu. (Notamment pendant les 5 années qui ont précédé la guerre, une cure de pommes presque exclusive a supprimé ses crises pendant ce délai).

Il présente en effet des crises de goutte depuis 1914, les premières typiques, monoarticulaires, espacées. Depuis quelques années les crises se rapprochent, deviennent plus longues, prennent un caractère polyarticulaire.

A l'entrée, crise polyarticulaire (les 2 pieds, les 2 genoux et les 2 poignets), température élevée entre 39 et 40°.

VS 65 mm., uricémie 77 mg.

Sédation incomplète par la colchicine.

Le malade est mis à la cortisone (2,550 g. en 20 jours).

Amélioration pratiquement complète.

La VS tombe à 20, l'uricémie à 57 mg.

Par contre, l'évolution ultérieure montre que le malade n'a retiré aucun bénéfice lointain de cette cure de cortisone. Malgré la colchicine donnée après l'hormonothérapie, le malade fait 3 crises très violentes dans le mois qui suit la cure de cortisone. Par la suite, crises aussi fréquentes qu'avant. La colchicine ne semble pas plus active au malade.

OBSERVATION N° 13

Malade de 47 ans qui ne présente aucun antécédent familial de goutte.

Malade gros mangeur qui ne semble pas être un grand éthylique. De 14 ans à 31 ans le malade présente des migraines violentes de fréquence mensuelle, qui cessent depuis l'apparition de crises de goutte.

Les crises de goutte qui débutent en 1935 prennent d'emblée une allure polyarticulaire mais prédominant aux membres inférieurs. Le malade est traité pour rhumatisme articulaire aigu.

Les crises cessent pendant les restrictions pour reprendre en 1945 après un repas de mariage.

Ce n'est qu'en 1951 que le diagnostic est fait et que le malade prend de la colchicine qui s'avéra très efficace.

L'uricémie est à 110 mg.

Deux ans plus tard, le malade se fait hospitaliser; en effet :

— ses crises deviennent très fréquentes (tous les mois) et très violentes;

— la colchicine non seulement paraît moins efficace, mais déclenche par 3 fois des crises à type de colique néphrétique.

L'urographie ne révèle pas de calculs. Le malade n'a jamais fait de crises de coliques néphrétiques en dehors de la colchicine.

La crise actuelle fébrile (entre 38 et 39°5) atteint les 2 chevilles, les 2 genoux et le poignet gauche et dure depuis 2 mois.

Le malade est mis au traitement hormonal à la cortisone. La sédation est rapide en 24 à 48 heures, mais par deux fois l'arrêt de la cortisone a déclenché une reprise des signes.

Le malade a reçu en trois cures 5.800 mg. de cortisone.

L'A.C.T.H. essayé entre temps (1000 mg) a été un échec complet.

Les rechutes ont été évitées en diminuant les doses de cortisone d'une manière très progressive et en faisant suivre la cortisone de cures alternées d'Atophan et d'Antipyrine (la colchicine étant contre-indiquée par les crises de coliques néphrétiques).

Revu huit mois après, le malade n'a plus refait de crises, il n'a présenté que de petites douleurs bien calmées par l'aspirine.

Il présente à l'examen un dépôt tophacé au niveau de l'articulation métacarpophalangienne de l'index D, ou petit tophus de l'oreille D. Enfin, les deux bourses olécraniennes D et G présentent une petite tuméfaction mollassée.

En résumé, crises polyarticulaires sévères, subintrantes, ayant nécessité de grosses doses de cortisone, très bien supportées. Excellent résultat lointain.

OBSERVATION N° 14

Malade de 48 ans, chauffeur-cafetier. Son père était « rhumatisant », un oncle maternel était goutteux, lui-même est un petit obèse éthylique.

Les crises de goutte ont débuté il y a quinze ans, récidivant toutes les années au mois d'Août. Les premières crises étaient monoarticulaires. La colchicine (3 granules les premiers jours) calmaient très bien les crises.

Depuis quelque temps, modification de la scène clinique.

— La colchicine perd son action et le malade augmentant de lui-même les doses, voit sa tolérance digestive diminuer.

Surtout les crises deviennent polyarticulaires. La crise actuelle dure depuis un mois. Elle atteint les deux pieds, les deux orteils, les genoux et le poignet D.

L'acide urique est à 65 mg ⁰/₁₀₀, la VS à 22 mm. Le malade est mis à la cortisone (1800 mg), puis à la colchicine (3 gr.).

Disparition pratiquement complète des douleurs.

Le malade revu sept mois plus tard, a fait une crise légère, un mois après la cortisone. Par la suite, pas de crises, va très bien.

OBSERVATION N° 15

Malade de 54 ans, sans antécédents goutteux familiaux, gros mangeur, éthylique moyen, petit obèse.

Les premières crises de goutte datent de 1935 et se succèdent au début tous les ans. Localisées au début à un orteil, elles s'étendent par la suite aux deux orteils, puis aux genoux. Depuis quelques années, les crises sont polyarticulaires. Le malade fait trois cures à Vittel sans succès, une cure à Dax. Après cette dernière, le malade paraissait amélioré, mais quelques jours après, crise extrêmement violente qui motive son hospitalisation. Le malade a eu une température élevée jusqu'à 40°, sa VS est à 110 mm. Il présente une atteinte de deux orteils, de la cheville, des deux genoux, surtout à G., des articulations

métacarpo-phalangiennes et du coude G., à l'examen duquel on découvre un hygroma.

Par ailleurs, douleurs thoraciques en barre qui disparaissent avec le traitement. Pas d'altérations coronariennes à l'électrocardiogramme.

Inefficacité relative de la colchicine sur cette crise, bien que le malade ait utilisé spontanément des quantités élevées de colchicine (5 à 6 granules par jour).

Le malade est mis à l'A.C.T.H., 200 mg les trois premiers jours, puis doses dégressives pendant 20 jours (doses totales de 2550 mg). L'amélioration est obtenue au bout de quarante-huit heures, mais la sédation complète ne se manifeste qu'au bout de quinze jours.

On donne pendant la cure d'A.C.T.H. de la Colchicine pendant huit jours (4, puis 3 granules par jour). A la fin de la cure, on débute de nouveau une série de colchicine.

Par la suite, le malade prendra quinze jours par mois deux granules de colchicine par jour, puis piperazine quinze jours. Malgré cela, il fait deux mois après, une crise qui dure une semaine et qui est sensible à la colchicine.

La colchicine ne semble pas plus efficace au malade depuis l'A.C.T.H.

Ainsi l'hormonothérapie est-elle assez souvent indiquée dans les formes polyarticulaires de la goutte. En effet, qu'il s'agisse de crises polyarticulaires succédant à des crises monoarticulaires ou de malades faisant d'emblée un tableau simulant la crise de rhumatisme articulaire aiguë, la colchicine devient souvent inefficace.

Il n'y a qu'un échec complet de l'A.C.T.H. et de la cortisone avec cependant, semble-t-il, malgré l'inefficacité des hormones, réactivation du colchique.

Nous constatons que notre statistique comporte plus d'échecs avec l'A.T.C.H. qu'avec la cortisone. En effet, deux échecs sur quatre malades, dont un sensible à la cortisone. Avec la cortisone, un échec sur sept malades. Les succès immédiats sont malheureusement souvent suivis de récidives malgré la colchicine.

L'évolution lointaine cependant peut être favorable, trois des six malades dont nous avons pu avoir des nouvelles semblent avoir bénéficié à longue échéance de la cure hormonale.

C. — FORMES SUBAIGUËS POLYARTICULAIRES.

Le dernier groupe de malades que nous avons soumis au traitement hormonal comprend des gouttes subaiguës, soit

gouttes asthéniques à poussées successives, soit des gouttes revêtant le masque de polyarthrite chronique évolutive. Il ne s'agissait pas de gouttes à forme tophacée chronique (Obs. 16 à 21).

OBSERVATION N° 16

Malade âgé de 70 ans, sans antécédents particuliers et qui présente des crises de goutte depuis 15 ans.

Avant la cortisone, le malade présentait deux grandes crises de goutte par an, et gardait entre temps des petites douleurs permanentes.

La crise actuelle dure depuis quatre mois et a pris, malgré la colchicine, un aspect traînant subaigu polyartculaire avec une atteinte des deux chevilles, des poignets, des articulations métacarpo-phalangiennes et du coude G. Uricémie à 68 mg — VS à 40 mm. Le malade est mis à la cortisone (2050 mg) : guérison complète des phénomènes articulaires.

Par la suite, le malade est resté pendant huit mois sans crises ni douleurs résiduelles.

En juin 1953, grande crise polyartculaire soignée en dehors du service, et dont le caractère goutteux semble avoir été méconnu.

OBSERVATION N° 17

Malade de 58 ans. Première crise de goutte à l'âge de 35 ans, au décours d'une pneumonie. Par la suite, crise polyartculaire chaque année au printemps et à l'automne, avec constitution progressive de tophi olécrâniens, prérotuliens et au niveau des tendons d'Achille.

Actuellement, crise évoluant depuis deux mois 1/2, touchant les chevilles, les genoux, les poignets et les coudes. Le tableau est proche de la polyarthrite chronique évolutive, mais il n'y a pas de tuméfaction des articulations métacarpo-phalangiennes et il existe des tophi. Uricémie à 68 mg.

Le malade est mis à l'A.C.T.H. (1300 mg en 22 jours) plus colchicine.

L'amélioration fonctionnelle est importante. Deux ans après, le malade n'a pas refait de véritables crises de goutte, mais seulement des petites arthralgies calmées par l'Irgapyrine.

Il a reçu par ailleurs une cure de thorium X.

OBSERVATION N° 18

Monsieur R., âgé de 45 ans.

Observation déjà publiée (RAVAULT P. P., VIGNON G. et DETRY R. : La goutte à forme de P.C.E. - *Revue du Rhumatisme*, 19-729-736-1952).

OBSERVATION N° 19

Malade de 28 ans, maigre, qui n'a jamais été ni gros mangeur, ni éthylique.

On est frappé dans ses antécédents collatéraux de retrouver une hérédité nerveuse (frère soigné pour comitialité) et une hérédité goutteuse (un autre frère goutteux dont les crises ont débuté au même âge que notre malade).

Le malade présente depuis l'enfance un tremblement et une raideur de type Parkinsonien.

Les crises de goutte ont débuté à l'âge de 22 ans pendant les restrictions. Elles sont rapidement devenues sévères, polyarticulaires, récidivantes avec formation précoce de tophi au niveau des doigts et sur le pavillon de l'oreille D.

La colchicine est active sur les crises, de même que l'Irgapyrine et la phénylbutazone, mais ces médicaments n'empêchent pas les récives. Effet toujours favorable de l'aspirine.

Echec du thorium, de la bévitrine, des sels d'or et du cuivre.

La crise actuelle (qui a succédé à une cure à Aix-les-Bains) dure depuis deux mois et a atteint successivement la majorité des articulations.

L'uricémie est à 120 mg. La VS à 60 mm. Il présente par ailleurs des crises de colique néphrétique. Le malade est mis à l'A. C. T. H. (1500 mg). Amélioration immédiate importante. Disparition complète des douleurs.

L'effet de l'A. C. T. H. semble être favorable sur l'évolutivité de l'affection : en effet, si l'on croit le malade, les poussées douloureuses sont nettement moins intenses et moins fréquentes.

Cependant, deux ans plus tard, le malade revient pour une crise résistant à la colchicine et à l'irgapyrine. Une nouvelle cure d'A.C.T.H. est pratiquée au malade. Elle se révèle aussi efficace que la première (1825 mg d'A.C.T.H. plus colchicine).

L'acide urique sanguin passe de 93 mg à 79, puis 71 mg 5, mais remonte en fin de cure à 81 mg., puis 125 mg.

Pendant les quatre mois qui ont suivi, le malade n'a eu qu'une crise plus facilement jugulée qu'avant l'A. C. T. H. par colchicine plus suppositoires d'irgapyrine.

OBSERVATION N° 20

Malade de 53 ans, éthylique, gros mangeur qui fait des crises de goutte depuis l'âge de 20 ans. La crise actuelle dure depuis 5 mois et a pris un aspect récidivant, asthénique. Actuellement, atteinte du coude D et du pouce D, Uricémie 115 mg, VS 33 mm.

Malgré la colchicine, apparition d'une atteinte du gros orteil G, genou G et cheville D.

Le malade est mis à l'A.C.T.H. (100 mg par jour), sans amélioration notable, au contraire la température remonte et de nouvelles localisations sont apparues. Le malade est mis à la cortisone (2000 mg) plus colchicine. Amélioration rapide des douleurs et de l'œdème.

On découvre alors un abcès de la fesse qui est incisé.

Après l'arrêt de la cortisone, malgré l'abcès de fixation (involontaire !) le malade fait une crise qui cède facilement à la colchicine.

Par la suite, malgré un régime peu strict, le malade n'a fait qu'une crise l'année qui a suivi le traitement de cortisone, crise qui a cédé en une semaine au spécifique Béjean.

Mais deux ans après, les crises se répètent (3 à 6 mois), elles cèdent rapidement à l'irgapyrine.

OBSERVATION N° 21

Monsieur P., âgé de 57 ans : goutte à forme de P.C.E., crise actuelle durant cinq mois traitée par la cortisone.

Observation déjà publiée (RAVAULT P.P., VIGNON et DETRY R., la goutte à forme de P.C.E.). Le malade est revu deux ans après son séjour à l'hôpital.

Le malade après 3 gr. de cortisone a eu une transformation importante de son état : disparition complète des douleurs et des fluxions articulaires. Cette guérison a cependant été retardée par un œdème important des membres inférieurs (thrombose veineuse ? il est difficile d'affirmer ce diagnostic à postériori).

Depuis deux ans, le malade n'a pas fait de crises de goutte comparables à celles qu'il avait autrefois. Il a présenté quelques épisodes arthralgiques très sensibles à la colchicine, la diarrhée étant presque nécessaire à la sédation des douleurs. A noter que la colchicine était inactive avant la cortisone.

A l'examen, les articulations sont souples et indolores. Tophi dans la région achilléenne notamment à G., et au niveau des coudes.

Uricémie à 81 mg.

Dans ces observations, il s'agissait donc de malades qui présentaient des crises qui évoluaient depuis longtemps (5 mois, 4 mois, 2 mois 1/2, 6 mois, 2 mois, 5 mois), en moyenne 4 mois.

Les résultats sont sensiblement identiques à ceux des autres formes cliniques.

La cortisone a été active dans les trois cas où nous l'avons employée ; par contre, à côté de deux succès nets, l'A.C.T.H. a échoué dans deux cas, avec apparition de nouvelles localisations sous traitement.

Par contre, c'est dans cette série que l'évolution lointaine semble la meilleure : ainsi cinq malades que nous avons revus semblent avoir tiré un bénéfice lointain, trois malades ont vu leurs crises être moins fréquentes et plus sensibles à la thérapeutique, deux malades n'ont pas refait de crises véritables depuis deux ans.

Ces résultats prouvent, contrairement à ce qu'a écrit Coste, qu'il s'agit bien de goutte à forme de P.C.E. et non pas de P.C.E. survenant chez des gouteux.

Leur évolution, après traitement hormonal, est toute différente de celle des P.C.E. Elles présentent en effet des améliorations inhabituelles dans les P.C.E., améliorations qui persistent après traitement avec même dans un cas, disparition des symptômes sans récurrence au bout de deux ans.

C'est sur la possibilité d'évolution lointaine favorable (surtout avec cortisone) que nous voudrions insister car ce fait ne semble pas avoir été mis en évidence par de nombreux auteurs.

Quant à l'action des hormones sur la sensibilité à la colchicine, elle semble nette dans plus de la moitié des cas. Neuf malades sur quinze revus ont été affirmatifs sur ce point.

Pendant le traitement, les malades supportent des doses élevées de colchicine (jusqu'à 4 granules par jour).

La colchicorésistance peut diminuer ou disparaître après le traitement hormonal (Wolfson, Coste, etc...) et ceci même, comme nous l'avons observé deux fois, si le traitement a été un échec.

D. — FORME CHRONIQUE TOPHACÉE.

Nous n'avons pas d'expérience personnelle de l'usage de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans le traitement prolongé de la goutte chronique tophacée, tel que le préconise Coste. Certes, ses résultats semblent dans l'ensemble favorable. Levin, de même, a rapporté des cas semblables avec l'A.C.T.H. Cependant, quand on connaît l'action catabolique de la cortisone et de l'A.C.T.H. on peut se demander si à lointaine échéance il n'est pas préférable d'utiliser des drogues inoffensives comme la bénomid ou l'aspirine.

IV. — Echecs et accidents du traitement.

Nous étudierons dans un dernier chapitre les échecs, les rechutes et les accidents du traitement.

A. — LES ÉCHECS.

Il est impossible de prévoir le résultat du traitement hormonal. A posteriori, nous avons recherché les causes des échecs que nous avons eus avec l'A.C.T.H. et la cortisone.

Il faut bien l'avouer, notre étude a été négative. Nous avons étudié l'âge des malades (en moyenne 50 ans pour les malades traités à l'A.C.T.H., 55 ans pour les malades traités à la cortisone), la vicillesse de la goutte (en moyenne 18 ans pour les malades traités à l'A.C.T.H. et 19 ans pour ceux traités à la cortisone), l'intervalle de temps qui a séparé le début de l'accès et le traitement hormonal (deux mois pour l'A.C.T.H. et 2 mois 1 semaine pour la cortisone) et nous avons pu constater qu'il n'existait aucune différence entre les malades qui avaient réagi favorablement et ceux qui n'avaient pas réagi au traitement hormonal.

Donc ni l'âge du malade, ni l'ancienneté de la goutte, ni l'ancienneté de la crise ne jouent pour expliquer les échecs de l'hormonothérapie.

De même, il ne nous semble pas que des lésions rénales puissent expliquer nos échecs.

Il n'y a, par ailleurs, aucune relation entre le taux de l'uricémie et le mode de réaction à l'A.C.T.H. et la cortisone.

Par contre, il semble que les cas qui ont le moins bien réagi à l'hormonothérapie, avaient une vitesse de sédimentation sensiblement plus basse que les cas favorables mais le nombre de cas n'est pas assez élevé pour que cette différence soit significative du point de vue statistique.

B. — LES ACCIDENTS.

En général, bien que ces malades âgés, souvent obèses, aient un système vasculaire en état médiocre, la cure hormonale est bien supportée.

Nous avons cependant observé des accidents, sans gravité il est vrai: une fois un abcès de la fesse, une thrombose probable des veines des membres inférieurs, et chez un malade des troubles psychiques avec poussée hypertensive.

Des accidents semblables ont été signalés par plusieurs auteurs ainsi que des œdèmes des membres inférieurs, des troubles cardiovasculaires et même des crises de coliques néphrétiques plus ou moins liées à la décharge uratique (Aubertin).

V. — Le choix de l'hormone.

1° L'A.C.T.H. semble, à de nombreux auteurs, préférable.

Elle a pour elle, sa rapidité d'action, son action antialgique importante, son action uricosurique élevée.

Par contre, ces avantages sont compensés par des inconvénients manifestes :

- des injections répétées sont nécessaires et peu commodes ;
- comme tous les produits extractifs, il existe entre les différents échantillons d'A.C.T.H. des irrégularités d'action.

Il nous semble que les échecs soient peut-être plus fréquents avec l'A.C.T.H., non seulement les échecs immédiats, avec recrudescence des phénomènes douloureux et articulaires pendant la cure hormonale, mais encore les récides dans les jours qui suivent le traitement.

Il semble aussi que sur la fin de la cure, l'effet de l'A.C.T.H. puisse diminuer : souvent la température remonte très légèrement et la V.S. s'accélère (développement possible d'antihormones ?).

Enfin, deux arguments théoriques, militent contre l'A.C.T.H. :

- L'A.C.T.H. augmenterait le pool miscible ;
- Surtout, l'A.C.T.H. semble stimuler la sécrétion non seulement des 11 oxystéroïdes, mais aussi de l'hormone androgéno-protéique de la surrénale. Si les androgènes surrénaux qu'ils soient normaux ou anormaux, jouent un rôle dans la goutte, l'A.C.T.H. semble théoriquement pouvoir être néfaste à longue échéance ou en cure prolongée.

2° Au contraire, la *cortisone* a le pouvoir d'inhiber cette sécrétion d'androgènes (action utilisée dans les virilismes surrénaux). Elle semble donc être à ce point de vue préférable.

Certes, la cortisone a contre elle, la lenteur relative de son absorption et de son action. L'augmentation de l'uraturie semble plus lente à apparaître.

Mais en sa faveur, plaident sa facilité d'administration, son action plus durable, sur l'uraturie, les tophi (Coste), ses résultats lointains meilleurs.

Ainsi, à l'heure actuelle, nous aurions tendance à préférer la cortisone au moins dans les formes subaiguës.

IRGAPYRINE ET PHENYLBUTAZONE

La Phénylbutazone (ou butazolidine) a d'abord été employée comme solvant de l'aminopyrine dans la préparation connue sous le nom d'Irgapyrine. Depuis, ayant reconnu à ce solvant des propriétés antirhumatismales propres, on utilisa la phénylbutazone seule.

Le produit a d'abord été expérimenté dans les pays anglosaxons. Il est signalé pour la première fois comme agent thérapeutique par Currie, en 1951. C'est le point de départ d'une très vaste utilisation, et en juin 1953, on estimait qu'en Angleterre, plus de 100.000 malades avaient été traités par la phénylbutazone.

I. — Etude pharmacodynamique.

1° ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE.

Expérimentalement, la butazolidine a une triple action analgésique, antipyrétique, antiinflammatoire.

Elle s'oppose à l'œdème et à la vasodilatation produite par des applications irritantes, en diminuant la perméabilité et la fragilité capillaire.

Ces propriétés antiphlogistiques par modification de la circulation capillaire, paraissent être son action essentielle d'où découle son pouvoir analgésique.

Il s'ensuit que la drogue est surtout efficace dans les états aigus, son action étant d'autant plus énergique que la crise est plus récente et plus violente.

Ces données s'appliquent tout particulièrement à la crise de goutte aiguë. Elles expliquent l'activité du médicament, activité purement symptomatique et sans aucune spécificité.

2° ACTION SUR LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE URIQUE.

Ses effets sont encore discutés.

a) *Uricémie.*

La majorité des auteurs a noté chez les malades une baisse marquée de l'uricémie : 12 fois chez les 15 malades de Kidd, Boyce et Freyberg, la baisse variant de 20 mg. à 80 mg.

La chute est d'autant plus importante que l'uricémie est plus élevée au départ. La même baisse peut d'ailleurs s'observer chez les sujets non gouteux. Ainsi, sur 13 malades, la moyenne de l'uricémie de départ était de 30 mg. ; après phénylbutazone, 18 mg.

Chez trois polyarthrites chroniques évolutives, on trouve respectivement 45, 24 et 50 mg., puis 16, 12 et 17 mg., après traitement.

L'expérience chez nos malades nous a prouvé que cette baisse était rapide. Nous en donnerons quatre exemples chez des malades traités par la phénylbutazone intramusculaire (1 gr.) tous les deux jours :

Premier malade : 93 mg. avant, 55 mg. (après la 4^e injection) ;

Deuxième malade : 100 mg. avant, 95 mg. (1^{re} injection), 55 mg. (3^e injection), 37 mg. (12^e injection) ;

Troisième malade : 50 mg. avant, 37 mg. (2^e injection), 35 mg. (3^e injection), 30 mg. (5^e injection) ;

Quatrième malade : 108 mg. avant, 45 mg. (2^e injection), 45 mg. (8^e injection).

b) *Uricosurie.*

Par contre, l'effet uricosurique est discuté.

Pour Kuzell, pour Kidd et ses collaborateurs, l'effet uricosurique n'est pas significatif et ne peut expliquer la baisse de l'uricémie.

Par contre, Coste constate une excrétion uratique exagérée (0,44 à 0,60 gr. avant le traitement, 0,82 à 0,87 gr. pendant l'administration du produit). Cette chasse uratique est d'ailleurs de brève durée. Éphémère, elle disparaît à l'arrêt du traitement.

De même Smyth chez un malade constate une élévation de l'uraturie de 500. mg. à 850 mg.

Chez nos malades, nous avons trouvé une uricosurie élevée au cours d'injection de phénylbutazone (en moyenne 750 mg. par 24 heures), uricosurie qui a cependant tendance à baisser en fin de traitement.

Cette uricosurie élevée est expliquée par la constatation d'un fait important mais qui demande à être confirmé par des études systématiques : *l'élévation de la clearance de l'acide urique* après phénylbutazone.

Smyth constate l'élévation dans un cas de la clearance de l'acide urique de 5 cc./min. à 15 cc./min. Le taux de la clearance revient à la normale si l'on donne du bicarbonate avec la phénylbutazone.

Nous avons nous-même étudié un goutteux jeune sans atteinte rénale. Avant traitement, sa clearance de l'acide urique était basse à 4,1 cc./min. alors que sa clearance glomérulaire était de 61 cc./min. et sa clearance tubulaire de 228 cc./min.

Après phénylbutazone (une injection quatre heures avant l'épreuve), la clearance de l'acide urique était passée à 12 cc./min., la clearance glomérulaire à 115 cc./min. et sa clearance tubulaire à 315 cc./min.

De toute façon la concentration urinaire augmente toujours après phénylbutazone, mais ce fait retentit d'une façon moins nette sur l'uricosurie de 24 heures car la diurèse est souvent réduite.

Cette concentration importante peut expliquer un cas d'oligurie mortelle qui a été publié (les auteurs ont invoqué une précipitation uratique tubulaire). Nous avons constaté nous-même chez un malade, une crise douloureuse (colique néphrétique probable) au cours du traitement. Le malade présentait une très forte concentration urinaire : 1 gr. par litre et une diurèse relativement basse.

Cette augmentation de l'uraturie peut-elle expliquer à elle seule la chute brutale de l'uricémie ?

Nous ne le croyons pas : l'uricémie ne baisse pas d'une façon aussi spectaculaire avec les médicaments comme le bénomid ou même l'aspirine dont l'action uricosurique semble cependant plus importante. Il serait néanmoins prématuré de conclure, nos dosages étant encore trop peu nombreux.

3° AUTRES EFFETS.

En dehors de son action sur le métabolisme urique, certains effets physiologiques sont importants à signaler car ils peuvent expliquer une partie des accidents toxiques du médicament.

— On note un allongement du temps de saignement et de coagulation. Ces modifications sont réversibles sous l'action de la vitamnie K. Elles paraissent d'ailleurs modérées et sans responsabilité dans l'apparition des hémorragies au cours du traitement.

— Les modifications électrolytiques ont été particulièrement étudiées par Fabre sur 17 malades. Seize fois les auteurs ont noté, augmentation en poids, fléchissement de la diurèse, baisse de la chlorurie. Cette action est d'ailleurs transitoire ; maxima en 2 à 4 jours, elle s'épuise rapidement ensuite.

Il n'existe aucun signe d'atteinte rénale ; le filtrat glomérulaire est peu modifié, il paraît s'agir essentiellement d'une action directe sur la fonction tubulaire avec exagération de la résorption des électrolytes.

Il faut noter que cette action est antagoniste de celle des diurétiques mercuriels qui ne sont ainsi d'aucune efficacité dans les œdèmes pyrazoliques.

4° COMPARAISON AVEC LA CORTISONE ET L'A.C.T.H.

Certains auteurs, frappés par l'analogie entre les effets de la phénylbutazone et ceux de la cortisone, ont invoqué une stimulation de l'axe hypophyso-surrénalien par la phénylbutazone.

Cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue.

En effet, il n'existe après phénylbutazone :

— Aucune chute significative des éosinophiles.

— Aucune modification de l'élimination des 17 cétostéroïdes et 11 oxystéroïdes.

- Elle n'entraîne aucune modification de l'ascorbic de la surrénale du rat.

— La rétention d'eau et de sel ne s'accompagne d'aucune perte de potassium.

Enfin la phénylbutazone agit même en cas de déficit surrénal (maladie d'Addison).

II. — Posologie et résultats.

Le médicament peut être employé de trois façons :

- soit par la bouche : comprimés à 200 mg. ;
- soit en injections intra-musculaires, en général on utilise des solutions à 20 % (5 cc.) ;
- soit en injections intra-veineuses, les doses variant de 600 à 1 gr. par jour.

L'absorption est rapide, mais l'élimination du produit est longue, s'étendant sur 8 à 10 jours.

De nombreuses expériences cliniques ont mis en évidence l'efficacité remarquable du produit dans la crise aiguë sur la douleur et les signes inflammatoires locaux.

La dernière statistique de Kuzell et collaborateurs porte sur 164 malades atteints de goutte chronique ou aiguë soignés à la phénylbutazone ou à l'irgapyrine.

Ils ont observé une nette amélioration symptomatique dans 85 % des malades traités. Ils interrogèrent 18 malades sur leur préférence entre colchicine et phénylbutazone : 9 patients optaient pour la phénylbutazone, 3 pour la colchicine, 6 trouvaient que les deux produits avaient une activité identique.

Chez 20 malades, la phénylbutazone et l'irgapyrine donnaient des résultats équivalents dans 13 cas, la phénylbutazone étant jugée supérieure dans 4 cas et inférieure dans 3 cas.

La statistique de Gutman porte sur 20 crises traitées avec des doses de 800 mg. par la bouche.

— 13 crises ont cédé en 24 ou 48 heures, et parmi celles-ci 3 avaient résisté à la colchicine et à l'A.T.C.H.

L'amélioration a été plus lente dans 7 crises avec persistance de douleur et de raideur. Dans un cas tout disparut rapidement après une dose unique de 50 mg. d'A.C.T.H.

— De leur côté, Kidd, Boyce et Freyberg ont traité, chez 16 goutteux, 40 attaques aiguës avec des doses de 400 à 1.000 mg. par la bouche (27 cas) ou en injections (9 par voie intra-musculaire). Sur ce total, 30 succès rapides et complets et 10 traitements plus ou moins défaillants.

Mais parmi ces 10 cas, 3 bénéficient ultérieurement de la voie intra-musculaire. 4 échecs sont expliqués par l'administration simultanée de Bénémid.

— Les 8 premiers cas publiés par De Sèze et Levernieux ont été 8 succès, et il s'agissait de crises d'allure sévère qui avaient mal répondu aux traitements hormonaux.

— Notons que ces auteurs ont employé la voie intra-veineuse (5 cc. par jour de solution à 20 % avec 1/2 cc. d'héparine pour éviter la sclérose veineuse) qui leur a ainsi donné des résultats particulièrement spectaculaires.

— Sur 7 essais, Chabot et Canet ont eu 6 succès complets. Deux fois il s'agissait de crises sévères et colchico-résistantes.

— L'échec relatif du 7^e cas est expliqué par l'administration simultanée de Bénémid.

— Nous avons traité nous-mêmes 11 malades par les dérivés pyrazolés (7 cas avec irgapyrine, 6 cas avec phénylbutazone). L'irgapyrine nous a donné, dans 7 cas, 5 succès rapides et 2 améliorations incomplètes. Par contre, la phénylbutazone nous a donné 6 succès rapides.

— Dans les 2 cas où la phénylbutazone a été utilisée en comparaison de l'irgapyrine, elle s'est révélée plus active. Avec la phénylbutazone, l'amélioration survient dans les 24 heures qui suivent la première injection (souvent même 3 à 4 heures après). Cependant la guérison complète demande souvent plusieurs jours.

La phénylbutazone s'avère ainsi une médication remarquable de la crise de goutte aiguë - d'activité paraissant supérieure à la colchicine et aux produits hormonaux.

L'utilisation par voie intra-veineuse ou intra-musculaire paraît nettement la forme la plus efficace et doit être conseillée dans la crise aiguë.

Si l'on compare l'activité de la phénylbutazone dans la goutte à son activité dans d'autres affections de type rhumatismal, il paraît bien que la goutte aiguë soit parmi les meilleures indications et lui fournisse ses plus beaux succès cliniques avec la péri-arthrite scapulo-humérale (90 % de succès).

— Dans la spondylarthrite ankylosante (67 % d'amélioration), la polyarthrite chronique évolutive (40 % d'amélioration, ceci d'après Gaudin et Kuzell), les résultats sont beaucoup plus difficiles à apprécier, la médication n'ayant qu'une action symptomatique, et la maladie risquant de reprendre son évolution après l'arrêt de la médication.

— Mais de très beaux succès risquent-ils d'être compromis

par les accidents éventuels occasionnés par la Phénylbutazone ?

De multiples publications, en particulier dans la littérature anglaise, ont déjà dressé une liste impressionnante d'effets toxiques du traitement.

Une revue récente vient d'en être faite par Fred Siguier, Zara et collaborateurs.

— On peut observer :

1° *Des œdèmes.*

Nous savons qu'ils sont sous la dépendance d'une rétention hydrosaline. Habituellement sans gravité, ils peuvent donner des accidents de surcharge chez les rénaux, les cardiaques.

Ils imposent le régime déchloruré, la surveillance du poids et de la diurèse, éventuellement l'administration de diurétiques xanthiques, car nous savons l'inefficacité des diurétiques mercuriels.

2° *Les accidents cutanéomuqueux* (rashes divers, érythèmes, stomatites).

Ces accidents cèdent aux antihistaminiques et éventuellement à l'arrêt de la médication.

3° *Des troubles digestifs gastro-intestinaux :*

— Les uns bénins : nausées, vomissements.

— Les autres plus graves : hématomèses ou mœléna, réveil d'ulcus ancien ; possibilité de perforation, parfois ulcus paraissant dus à l'action ulcérigène propre de la drogue.

4° *Agranulocytoses avec syndrome clinique et hématologique* (5 cas sur 409 traitements).

— La fréquence des accidents, notion capitale est assez diversement appréciée selon les auteurs et les statistiques.

— De Sèze et Lavernieux : sur 550 traitements, 14 incidents dont 6 majeurs.

— Kidd, Boyce et Freyberg : 27 accidents sur 101 essais, soit 26,7 % (dont 18 digestifs).

— La dernière statistique de Kuzell donne 381 effets toxiques sur 800 patients, obligeant dans 15 % des cas à l'arrêt de la thérapeutique.

— L'étude faite par Fred Signier et ses collaborateurs porte sur 7 statistiques, soit 1.500 malades et donne un pourcentage moyen d'accidents de 28 % (2 morts), les pourcentages extrêmes allant de 2,5 % à 42 %.

Il est donc certain que l'emploi de la Butazolidine demande des précautions, mais il serait particulièrement instructif de rechercher le pourcentage des accidents selon le type de maladie traitée et selon la durée du traitement. Les statistiques que nous avons reproduites ne comportent qu'une minorité de goutteux. Si nous comparons les pourcentages d'accidents reproduits dans le tableau de Kidd, Boyce, Freyberg, nous constatons que :

- sur 52 P.C.E., il y a eu : 22 accidents, soit 42 % ;
- sur 13 Spondylarthrites : 3 accidents, soit 23 % ;
- sur 36 crises de goutte : 2 accidents, soit 5,5 %.

Nous-mêmes, sur 11 malades, nous n'avons qu'un accident notable (crise de colique néphrétique).

Une conclusion s'impose : il y a un minimum d'accidents chez les goutteux, et cela s'explique par la durée habituellement courte, quelques jours de traitement.

Les récentes tentatives de traitement prolongé intermittent des goutteux par la phénylbutazone (Kelly, M. Smyth, Kuzell, etc...) semblent avoir eu pour résultat d'augmenter le pourcentage des accidents. Ainsi la dernière statistique de Kuzell montre 20 % d'effets secondaires indésirables avec nécessité d'interruption du traitement dans 6 % des cas.

La phénylbutazone doit donc rester le médicament de la crise aiguë et son emploi se borner à des traitements de courte durée.

BENEMID

Notre expérience du Bénémid dans la goutte étant trop limitée et manquant de recul, nous nous contenterons de rapporter l'essentiel des connaissances actuelles au sujet de ce produit. Il semble en effet que ce médicament, dont l'emploi est simple et sans danger, soit d'un intérêt capital dans le traitement de la goutte chronique.

Le Bénémid a été introduit en thérapeutique dès 1950, comme adjuvant des traitements par la pénicilline et par le P.A.S. On avait constaté en effet qu'il retardait l'élimination de ces produits en diminuant leur excrétion tubulaire.

L'étude plus poussée de l'action du Bénémid a révélé que ce blocage de la fonction tubulaire s'exerçait aussi sur la réabsorption, notamment de l'acide urique.

Il a donc un pouvoir urisocurique puissant.

PHARMACODYNAMIE.

Le médicament n'a aucune propriété analgésique ou anti-inflammatoire. Ce n'est donc pas un traitement de la goutte aiguë. Les indications découlent donc de son pouvoir urico-éliminateur. D'après Gutman, il est capable d'augmenter l'uraturie dans des proportions allant de 35 à 200 %. Une simple dose de 2 gr. par la bouche augmente rapidement la clearance des urates jusqu'à la quadrupler. Cet effet persiste environ 24 heures.

Parallèlement, baisse l'uricémie ; elle peut diminuer de 50 % en 8 jours environ ; remonte ensuite à un niveau un peu plus élevé, mais pour toujours rester supérieure au niveau de départ.

Si l'on prolonge l'administration de la drogue, son action uricosurique dure aussi longtemps qu'il existe dans les tissus et les liquides extra-cellulaires des réserves uratiques mobilisables.

Chez un sujet normal, on peut mobiliser environ 1 gr. en 1 ou 2 jours. Chez un jeune goutteux, 4 à 10 gr. Chez de grands goutteux tophacés, on a pu évaluer à plus de 100 gr. la quantité totale d'urates éliminés et ceci au cours de nombreux mois ou même d'années. Bishop, Talbott ont étudié grâce à l'acide urique marqué les modifications des réserves uratiques après bénomid. Le bénomid augmente le « turn over » et diminue le « pool miscible ». La quantité d'acide urique éliminée dans les urines étant très supérieure à la diminution du pool miscible, il existe donc une mobilisation des dépôts uratiques.

RÉSULTATS CLINIQUES.

Ils sont difficiles à apprécier : les critères d'action du bénomid sont en effet l'arrêt de la formation des tophi, la diminution du nombre des crises et peut-être la diminution des dépôts uratiques existants. Quand on connaît l'évolution capricieuse de la maladie goutteuse on conçoit qu'un jugement définitif sur ce médicament est impossible à formuler. Gutman a néanmoins réussi à suivre 10 gouttes tophacées sur une période de 6 mois à 2 ans.

Chez 10 goutteux tophacés qui faisaient régulièrement de nouveaux tophi, aucune nouvelle formation n'est apparue et il n'y a pas eu d'augmentation apparente des dépôts existants. Un certain nombre de points observés laissent même penser à l'auteur qu'il peut y avoir une véritable mobilisation des dépôts uratiques existants sous l'action d'un traitement au long cours : assèchement de tophus fistulisé, moindre densité des opacités radiologiques pouvant signifier une diminution des dépôts uratiques tissulaires, amélioration de l'état fonctionnel des articulations goutteuses qui sont moins raides et douloureuses. Gutman évoque aussi l'incidence lointaine possible des plus heureuses du traitement sur les reins goutteux par mobilisation des dépôts tubulaires uratiques et prévention de toute infiltration uratique nouvelle.

Le bénomid s'administre par la bouche. Les doses varient de 1 à 3 gr. par jour selon les cas cliniques. Ce traitement sera poursuivi plus ou moins longtemps selon le but recherché, en particulier l'importance des dépôts uratiques. Le bénomid n'est pratiquement pas toxique. Il n'entraîne aucune atteinte de la cellule hépatique, de la moelle ; son action rénale est réversi-

ble : les modifications de la réabsorption tubulaire ne sont que transitoires et disparaissent 24 à 72 heures après l'arrêt du traitement. La thérapeutique par le bénomid nécessite néanmoins quelques précautions. Les bouleversements du métabolisme de l'acide urique particulièrement importants au début du traitement peuvent déclencher des crises aiguës. Chez les gros hyperuricémiques en particulier, il est sage d'administrer simultanément de la colchicine à titre préventif. De même la débâcle uratique des premiers jours peut entraîner des incidents de type lithiasique par encombrement tubulaire ; il faut assurer une diurèse importante à l'aide d'abondantes boissons de préférence alcalines. Enfin il ne faut administrer simultanément ni salicylés ni phénylbutazone ni hormones, les effets uricosuriques s'annihilant.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Nous pouvons à l'heure actuelle essayer d'esquisser la place respective des médications classiques et des médications nouvelles. Cependant il ne faut pas méconnaître le caractère provisoire de cet essai de synthèse, la thérapeutique de la goutte étant en plein renouvellement. Nous manquons par ailleurs d'un recul suffisant pour juger de l'efficacité de certains médicaments. Selon le schéma classique nous étudierons le traitement de l'accès aigu et le traitement de fond.

1° TRAITEMENT DE L'ACCÈS AIGU.

Deux principes, qu'il n'est pas inutile de préciser, doivent être énoncés au début de ce chapitre :

Toute crise de goutte même minime doit être traitée ;

Toute crise doit être traitée dès le début des douleurs.

Comme le dit Lièvre, il ne semble pas que l'accès de goutte puisse représenter une crise salutaire, au contraire il peut être l'origine d'arthropathie goutteuse et de précipitations uratiques, sources d'infirmité. Le médecin est appelé pour soulager une maladie très pénible, pour rendre le sujet à l'activité, et il dispose dans l'accès de goutte d'une belle occasion de prouver l'efficacité de la thérapeutique médicale.

Enfin, l'utilisation précoce de la colchicine et de la phénylbutazone ne semble jamais avoir de conséquence fâcheuse et il ne semble pas, à l'heure actuelle, que les accidents de goutte viscérale puissent être attribués à la guérison trop rapide d'un accès de goutte articulaire.

Quoi qu'il en soit, nous avons pour la crise aiguë deux médications très actives : la colchicine et la phénylbutazone.

La phénylbutazone est parfois plus efficace mais aussi plus toxique et les injections sont à conseiller de préférence aux comprimés. Aussi la colchicine semble rester le médicament

de la crise moyenne que nombre de goutteux traitent sans l'aide du médecin. La phénylbutazone devient le médicament des goutteux se traitant sous contrôle médical ou du goutteux réagissant médiocrement à la colchicine. Les indications de l'A.C.T.H. et de la cortisone nous semblent restreintes mais précises : les crises graves ou prolongées résistant à la colchicine ou à la phénylbutazone, que cette résistance soit due à un retard dans l'institution de la thérapeutique spécifique (ce fait dépendant souvent d'une erreur de diagnostic) ou qu'elle dépende de la crise elle-même (les formes polyarticulaires aiguës, les formes asthéniques à récides subaiguës, les gouttes à forme de P.C.E. étant plus volontiers résistantes).

L'hydrocortisone est précieuse dans les hydarthroses et dans les lésions rhumatismales du type arthrose qui peuvent s'associer aux lésions goutteuses.

2° TRAITEMENT DE FOND.

En dehors des règles d'hygiène de vie, de diététique, en dehors des cures thermales qui sont utiles à tous les malades, nous avons à notre disposition deux méthodes principales de traitement de fond du goutteux :

- La colchicine en cures subcontinues ;
- Les médicaments uricosuriques, le bénomid semblant le plus actif.

A priori, la colchicine (s'associant ou alternant avec l'aspirine et l'atophan) est surtout indiquée chez les goutteux sans tophus qui font des crises aiguës fréquentes.

Mais le bénomid peut être aussi indiqué dans ces formes, son action uricosurique pouvant à lointaine échéance raréfier les crises. Son inconvénient majeur tient cependant à ses incompatibilités thérapeutiques : aspirine, surtout phénylbutazone et même hormones. Chez un malade traité au bénomid, c'est donc la colchicine qui doit être utilisée en cas de crise aiguë.

Par contre, dans la goutte chronique tophacée, aucune hésitation n'est permise : il faut employer le bénomid et l'employer pendant très longtemps.

La cortisone garde quelques rares indications chez les malades dont les tophi sont le siège de phénomènes inflammatoires irréductibles ; de même le thorium conserve dans le traitement de

la goutte tophacée une place, modeste certes, mais souvent utile la chronicité de l'affection rendant nécessaires les variations de thérapeutique.

Enfin, nous confierons plus souvent nos gouteux au chirurgien pour supprimer les tophi des parties molles : les études avec l'acide urique marqué nous ont révélé que la partie périphérique de ces tophi participe au « turn over » du « pool miscible ». Ces tophi peuvent donc contribuer à la saturation des humeurs, en dépit de la thérapeutique uricosurique et provoquer des paroxysmes gouteux. D'autre part, l'accès de goutte provoqué par le traumatisme chirurgical sur le tophus peut être prévenu par le colchique, la phénylbutazone ou même par la cortisone. L'indication opératoire doit tenir compte de l'âge du sujet, du terrain, du nombre de tophi, de leur accessibilité et de l'état des téguments.

Aussi sommes-nous ^{main} désarmé devant cette affection qui entraîne de graves infirmités, la goutte chronique tophacée.

CONCLUSIONS

I. — Complétant les données classiques, les études modernes sur le métabolisme des purines (par les isotopes radioactifs) et sur le fonctionnement rénal (par les clearance) ont précisé les trois ordres de troubles qui peuvent exister chez les goutteux :

- Une augmentation des apports nucléoprotéiniques ;
- Une synthèse souvent trop active des purines à partir de corps simples ;
- Une réabsorption tubulaire le plus souvent trop intense de l'acide urique, se traduisant par une clearance basse et, pratiquement toujours, un retard à l'élimination de l'acide urique en cas de surcharge purinique. La plupart des médicaments uricosuriques agissent en diminuant cette réabsorption tubulaire.

Ces troubles aboutissent à une augmentation souvent considérable de l'acide urique en solution dans l'organisme, le « pool miscible » des auteurs anglo-saxons.

La crise aiguë est interprétée, selon les tendances personnelles de chacun, comme un trouble neurovégétatif, une crise allergique ou une manifestation de syndrome d'adaptation type Selye. Il est probable que ces trois mécanismes sont liés et indissociables.

II. De la thérapeutique classique, on retient surtout, à l'heure actuelle, la diététique, le colchique qui reste le médicament princeps et que l'on n'hésite plus à donner dans les premiers symptômes de la crise et en cure prolongée à titre prophylactique, enfin l'aspirine, bon médicament des petites crises et uricosurique très utile dans l'intervalle des crises. On ne négligera cependant pas l'atophan qui, manié prudemment, s'avère peu dangereux sinon très efficace, les agents physiques, le thorium et les sels d'or, souvent utiles dans les formes subaiguës ou chroniques.

III. — Parmi les thérapeutiques nouvelles, l'A.C.T.H. et la cortisone, grâce à leurs propriétés antiinflammatoires et uricosuriques, semblent surtout indiquées dans les crises subaiguës traînantes polyarticulaires résistant à la colchicine. Nous aurions tendance à préférer la cortisone car ses effets nous semblent plus durables.

IV. — L'irgapyrine et la phénylbutazone qui tirent de la goutte leur meilleure indication, sont des médicaments remarquables de la crise aiguë, souvent plus actives que la colchicine. Elles entraînent une chute spectaculaire de l'uricémie que l'augmentation de l'uricosurie pourtant spectaculaire n'explique pas entièrement.

La toxicité assez élevée de ces produits doit restreindre leur emploi à des cures brèves et sous surveillance médicale.

V. — Enfin, le bénomid est un médicament d'avenir car sa bonne tolérance et son pouvoir uricosurique élevé en fait le médicament type de la goutte chronique.

VI. — Sans établir de règles formelles, on continuera à traiter les crises aiguës par le colchique, réservant la phénylbutazone, à cause de sa toxicité, pour les crises sévères ou résistant à la colchicine. Les crises polyarticulaires subaiguës sont justiciables de l'A.C.T.H. et surtout de la cortisone. Le traitement de fond sera à base, soit de colchicine et aspirine d'une manière subcontinue si les crises sont répétées, soit à base de bénomid s'il s'agit d'une forme tophacée.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
P. PAUPERT-RAVAULT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 4 Mars 1954

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Physiopathologie.

- ABRAMI (P.) et LICHTWITZ (A.). — Le rein des goutteux. Congrès de la goutte. *Vittel*, 1 Vol. 83-130, 1935.
- ADLERBSERG (D.). — Newer advances in gout. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 25, 651-665, 1949.
- ADLERSBERG (D.), GRISHAM (E.) et SOBOTKA (H.). — Uric acid partition in gout and in hépatic disease. *Arc. Int. Med.*, 70, 101-120, 1942.
- ASCHENAŻY (A.) et ASCHENAŻY-LELŮ (P.). — Données récentes sur le rôle des androgènes dans le métabolisme azoté et dans la formation des tissus. Rapport de la II^e réunion des endocrinologistes de langue française. 181-204, Paris, 10-12 juillet 1953.
- AUQUIER. — L'élimination rénale de l'acide urique chez le sujet normal et au cours de divers états pathologiques. *Thèse Paris*, 1948.
- BAUDOIN. — Considérations sur l'étiologie de la crise aiguë de goutte articulaire. *Thèse Médecine*. Paris, 1948.
- BENEDICT (J. D.), FORSHAM (P. H.) et STETTEN (D.). — The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. *J. Biol. Chem.*, 181, 183-193, 1949.
- BENEDICT (J. D.), FORSHAM (P. H.), ROCHE (M.), SOLOWAY (S.) and STETTEN (DE W.). — Pool of miscible uric acid in the gouty human. *Fédération Proc.*, 9, 149, 1950.
- BENEDICT (J. D.), ROCHE (M.), YU (T. F.), BIEN (E.), GUTMAN (A. B.), and STETTEN (DE W.). — The incorporation of glycine nitrogen into uric acid in normal and gouty man. *Métabolisme*, I, 3-12, 1952.
- BENEDICT (J. D.), YU (T. F.), BIEN (E.), GUTMAN (A. B.) and STETTEN (DE W.). — A further study of the utilization of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout. *J. Clin. Invest.*, 32, 775-777, 1953.
- BERGLUND (H.) et FRISK (A. R.). — Uric acid elimination in man. *Acta Med. Scandinav.*, 86, 233-268, 1935.
- BERLINER (R.), HILTON (J.), YU (T. F.) et KENNEDY (T.). — The Renal mechanism for urate excretion in man. *J. Clin. Invest.*, 29, 396-401, 1950.
- BIEN (E. J.), YU (T. F.), BENEDICT (J. D.), GUTMANN (A. B.), STETTEN (DE W.). — The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in normal and gouty man. *J. Clin. Invest.*, 32, 778-80, 1953.

- BINET, BOURLIÈRE et COULLAUD. — La diminution avec l'âge de l'hyppuricurie provoquée chez l'homme. *Compte Rendu Acad. Sc.*, 230, 698-700, 1950.
- BISHOP (C.), GARNER (W.) et TALBOTT (J. H.). — Pool size turnover rate and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathologic subjects. *J. Clin. Invest.*, 30, 879-888, 1951.
- BONFELS (S.). — Notions physio-pathologiques récentes sur la goutte. *Revue du Praticien*, 4, 93-96, 1954.
- BONSNES and DANA. — On the increased uric acid clearance following the intravenous infusion of hypertonic glucose solutions. *J. Clin. Invest.*, 25, 385-388, 1946; 27, 171, 1948.
- BONSNES, DILL and DANA. — The effect of Diodrast on the normal uric acid clearance. *J. Clin. Invest.*, 23, 776, 1944.
- BRACHET. — Synthèse des protéines et nucléoprotéines. *Exposés Annuels de Biochimie Médicale*, XII, 1951.
- Rôle des acides nucléiques dans la vie de la cellule et de l'embryon. *Actualités biochimiques*, Desoer et Masson éd., 1952.
- BROCHER, MORTENSEN (K.). — On variations in the uric acid clearance after administration of purine with special reference to the threshold problem. *Acta Med. Scandinav.*, 99, 538, 1939.
- Uric acid in blood and urine. *Acta Med. Scandinav.*, Supp. M., 84, 1937.
- BROWN (J.) et MALLORY (G. K.). — Renal changes in gout. *New England J. of Medicine*, 243, 9, 325-329, Août 31, 1950.
- BUCHANAN, SONNE and DELLUVA. — Biological precursors of uric acid. *J. Biol. Chem.*, 173, 81-98, 1948.
- BUTT (N. R.), MARSON (F. G. W.). — 17 Ketosteroid excretion in gout. *Brit. Med. J.*, 4792, 1023-1024, 1952.
- BUZARD (J.), BISHOP (C.), TALBOTT (J. H.). — Evidence for catabolism of uric acid in normal human. *Feder. Proc.*, 10, 169, 1951.
- CHABANIER (H.), LEBERT (M.) et LOBO ONELL (C.). — De l'état de l'acide urique dans le sérum sanguin. *Comp. Rendu Soc. de Biol.*, 87, 1269, 1922.
- CHARLOT (P.). — Contribution à l'étude de l'élimination de l'acide urique chez l'homme. *Thèse Lyon*, 1953. Travail du laboratoire de la Clinique Médicale du Professeur Paupert Ravault.
- CONN (J. W.). — Role of the adrenal gland in urate metabolism on gout. *J. Lab. Clin. Medicine*, 33, 1473, 1948.
- COOMBS (F. S.), TALBOTT (J. H.) et Coll. — Renal function in patient with gout. *J. Clin. Invest.*, 19, 525-535, 1940.
- COSTE (F.). — Le rein gouteux. *Le Monde Médical*, 58, 134-142, 1948.
- COSTE (F.) et AUQUIER (L.). — L'élimination de l'acide urique chez les gouteux et le facteur rénal dans la goutte. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 19 mars 1948, 355-358.
- COSTE (F.), GRIGAUT (A.) et LAMOTTE (M.). — La synthèse des purines chez les gouteux. Remarques sur les effets du régime apurinique. *La Presse Médicale*, 46, 1129-1131, 1938.

- COSTE (F.) et GRIGAUT (A.). — Goutte, allergie, uricémie. *Presse Médicale*, 89, 1724-1726, 6 nov. 1935.
- COSTE. — Données modernes sur le métabolisme de l'acide urique. *Serv. des Hôpit.*, Paris, 29, 2369-2379, 1953.
- DELAVILLE et JONES. — Le dosage de l'acide urique dans le plasma sanguin. *Compte Rendu Soc. de Biol.*, 92, 522, 1928.
- ELWYN (D.) et SPRINSON (D. B.). — The role of serine and acetate in uric acid formation. *J. of Biol. Chemistry*, 184, 465-478, 1950.
- FABER (M.). — La signification du repos au lit pour le développement de l'accès de goutte aiguë. *Acta Méd. Scand.*, 138 Supp. 239, 404-406, 1950.
- FAVRE (M.), MARTIN (Joseph F.) et RAVAUULT (Pierre P.). — Réflexions sur le tophus goutteux. *J. M. L.*, 1934.
- FREZAL (J.). — Les bases physiologiques de la thérapeutique urico-éliminatrice dans la goutte. *Sem. des Hôp. de Paris*, 29, 2390-2394, 1953.
- FRIEDMAN (M.), BERNSTEIN (D.) and BYERS (S. O.). — Role of the adrenal cortex in the excretion of purines. *Federation Proc.*, 8, 52, 1949.
- FRIEDMANN (M.), BYERS (S. O.). — Increased renal excretion of urate in young patients with gout. *Am. J. Med.*, 9, 31-34, 1950.
- GARROD (A.). — La goutte. Trad. par A. OLLIVIER. 1 Vol. Paris, 1867.
- GEREN (W.), BENDICH (A.), BODANSKY (O.) et BROWN (G. B.). — The fate of uric acid in man. *J. Biol. Chem.*, 183, 21-31, 1950.
- GIMENA, DE HUELVA et CABRERA. — Movilizacion del acido urico por los estrogenos. *Acta Endoc. Iberica*, I, 13-21, 1951.
- GREENBERG (G. R.). — De novo synthesis of hypoxanthine via inosine 5 phosphate and inosine. *J. Biol. Chem.*, 196, 513, 1952.
- GUTMAN. — Some recent advances in the study of uric acid metabolism and gout. *Bull. New-York Acad. Méd.*, 27, 144-164, 1951.
- GUTMAN (A. B.), YU (T. F.). — Gout a derangement of purine metabolism. *Advances internal Medicine N. Y.*, 5, 227-302, 1952.
- GUTMAN (A.), BOOTS (R.), SHEMIN (D.), STETTEN (DE W.), BERLINER (R.), YU (T.). — Uric acid metabolism and gout. Combined Staff Clinic, Amer. *J. Med.*, 9, 799-817, 1950.
- HARKAVY (J.). — Allergic factors in gout. *J. A. M. A.*, 139, 75-80, 1949.
- KARLSSON (J.-L.) et BARKER (H. A.). — Biosynthèse de l'acide urique étiqueté avec du carbone radioactif. *Journal of Biological Chemistry* (Baltimore), 177, 597-599, 1949.
- KRAWCZYNSKI (J.). — Sur certains mécanismes du métabolisme physiologique et pathologique de l'acide urique dans l'organisme. Un essai de recherches au moyen de la chromatographie. *Polski Tygonick Lekarski*, 7, 741-750, 1952.
- LECORCHE. — Traité de la goutte. 1 Vol. Paris, 1884.
- LEVADIE (B. T. H.), MC GINNIS (J.), CARVER (J. S.). — The effect of diethyl-stilbestrol on mortality caused by visceral gout in chicks. *Arch. Biochem.*, 40, 68-70, 1952.

- LEVIN (M. H.) et Coll. — Metabolic studies in gout. *J. Clin. Endo.*, 12, 506-518, 1952.
- LEVIN (M. H.), RIVO (J. B.), BASSET (S. H.). — Les électrolytes dans l'arthrite goutteuse aiguë. *Am. J. of Med. N. Y.*, 15, 525-534, 1953.
- LOCKIE (L. M.), BISCHOP (C.) et TALBOTT (J. H.). — Métabolisme intermédiaire de l'acide urique par l'étude des isotopes. VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- LOUS (P.) et SYLVEST (O.). — Comparaison de trois méthodes basées sur des principes différents pour la détermination de l'acide urique dans les liquides biologiques. Communication VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- LOUYOT (P.), GINSBOURGER et M^{lle} VAUTHIER. — La goutte subaiguë et chronique selon les données modernes. *Revue du Rhumatisme*, 19, 698-712, 1952.
- MARANON et IBANEZ. — Secrecion interna del ovario y gota : nota previa, *Ann. de Med. Int.*, 3, 1143-1146, 1934.
- MULLER (A. F.), BAUER (W.). — Uric acid production in normal and gouty subjects determined by N15 labeled glycine. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 82, 47-50, 1953.
- MULLER (A. F.) et BAUER (W.). — A new method for preparing a highly purified uricase suitable for uric acid determination by ultraviolet, spectrophotometry. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 41, 497-498, 1953.
- OELECKER (F.). — Les relations entre la goutte et le rein. *Der Chirurg. Berlin*, 22, 1-5, 1951.
- ORSTROM (A.) et ORSTROM (M.). — The role of glutamine in metabolism with special regard to the formation of uric acid in gout. *Acta Med. Scand.*, 138, 108-120, 1950.
- PARLIER, LICHWITZ et DELAVILLE. — La goutte, maladie des stéroïdes. *Presse Méd.*, 59, 1502-1505, 1951.
- PARTURIER (G.) et FAURE (M.). — Contribution à la pathogénie des crises de goutte. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, Séance du 26 mai 1950.
- DE PREUX (T.). — Le problème de la goutte. *Méd. et Hyg.*, Genève, 10, 313, 1952.
- MC QUEEN (E. G.). — Syndrome of gout. *Medical journal of Australia Sydney*, I, 644-650, 5 mai 1951.
- ROBINSON (W. D.), CONN (J. W.), BLOCK (W. D.) and LOUIS (L. H.). — Role of the adrenal cortex in urate metabolism and in gout. *J. Lab. and Clin. Med.*, 33, 1473, 1948.
- ROBINSON (W. D.), CONN (J. W.), BLOCK (W. D.), LOUIS (H. L.), KATZ (J.). — Rôle de l'hypophyse antérieure et de la surrénale dans le métabolisme des urates de la goutte. VII^e congrès international des maladies rhumatismales. New-York, 30 mai-3 juin 1949.
- ROBINSON (W. D.), CONN (J. W.), BLOCK (W. D.), LOUIS (H. L.) and KATZ (J.). — Role of the anterior pituitary and adrenal cortex in urate metabolism and in gout. *Am. Rheumat. Dis.*, 8, 312-313, Déc. 1949.

- SCHULMAN (M. P.) and BUCHANAN (J. M.). — Biosynthesis of the purines Metabolism of 4 amino 5 imidazole-carboxamide in pigeon liver. *J. Biol. Chem.*, 196, 513, 1952.
- SERANE et LAGRUE. — Principales notions récentes sur la goutte. *Gazette Médicale de France*, 60, 375-384, 1953.
- SERRE (H.), MIROUZE (J.), BONNET (H.). — Etude comparée du fonctionnement glomérulaire et tubulaire dans la goutte chronique. *Revue du Rhumatisme*, 19, 744-746, 1952.
- SHEMIN (D.) and RITTENBERG (D.). — On the utilisation of glycine for uric acid synthesis in man. *J. of Biol. Chemistry*, 183, 21-31, 1950.
- SMITH (I. C.). — Les aspects génétiques et endocriniens de la goutte. *Practitioner* (Londres), 166, 62-68, 1951.
- SMITH (H. W.). — The Kidney. *Oxford University Press*. N. Y., 1951.
- SONNE (J. C.), BUCHANAN (J. M.), DELLUVIA (A. M.). — Biological precursors of uric acid. *J. of Biol. Chemistry*, 173, 69-79, 1948.
- STABILINI (G.). — Etat actuel du problème de la goutte. *Reumatismo*, Milan, 5, 59-67, 1953.
- SMYTH, COTTERMAN and FREYBERG. — The genetics of gout and hyperuricemia analysis of nineteen families. *J. Clin. Investigation*, 27, 749-759, 1948.
- STECHEER (R. M.), HERSH (A. H.), SOLOMON (W. M.). — Hereditary of gout and its relationship to familial hyperuricemia. *Annals of internal Medicine*, Lancaster, 31, 595-614, 1949.
- TAGGART. — Tubular transport mechanism. *Am. J. Med.*, 9, 678, 1950.
- TALBOTT (J. H.). — The electrolyte balance in gout. *J. Clin. Invest.*, 14, 411, 1935.
- TALBOTT (J. H.) et COOMBS (F. S.). — Metabolic studies on patients with gout. *J. A. M. A.*, 110, 1977-1982, 1938.
- TALBOTT (J. H.). — Les aspects familiaux de la goutte. VII^e congrès international des maladies rhumatismales. New-York, 30 mai-3 juin 1949.
- TALBOTT (J. H.), BISHOP (C.) and GARNER (W.). — A Study of Labeled Uric Acid in Gouty and non Gouty Subjects. *Trans. Ass. Am. Physicians*, 63, 201, 1950.
- TARNOPOLSKY (S.), MONTUORI (E.) et SCHERE (M.). — Elimination des 17 CS dans la goutte. *Revista de la Association Medica Argentina*, 64, 541, 1950. — *La Prensa Medica Argentina*, 37, 1778-1779, 1950.
- THORN (G. W.), BAYLES (T. B.), MASSELL (B. F.), FORSHAM (P. H.), HILL (S. R. J.), SMITH (S.) and WARREN (J. E.). — Studies on the relation of pituitary adrenal function to rheumatic disease. *New England, J. Med.*, 241, 529, 1949.
- UHRV (P.) et SERANE (J.). — Notions actuelles sur la physio-pathologie de la goutte. *Sem. des Hôp. de Paris*, 29, 1274-1280, 1953.
- Notions actuelles sur la physio-pathologie de la goutte. *Presse Médicale*, 29, 1274-1279, 1953.
- USSEGLIO (G.) et MEDA (E.). — Sur un cas de goutte dite endogène. *Minerva Medica*, 2, 59, 839-847, 1949.

- VIOLE. — Du terrain goutteux. *La Médecine*, 2, 11, 1951.
- WEIL (M. P.) and MONTALANT (P.). — Le problème de la goutte. Rapport Ligue Française du Rhumatisme. (*Revue du Rhumatisme*), 15, 65-87, 1948.
- WEISSENBACH et FRANCON. — Essai critique sur le syndrome humoral du rhumatisme goutteux. *Nutrition*, 2, 217-242, 1932.
- DE WITT STETTEN. — On the metabolic defect in gout. *Bull. New-York Acad. Med.*, 28, 664-672, 1952.
- WOLFSON (W. Q.), LEVINE (R.), COHN (C.), ROSENBERG (E. F.), HUNT (H. D.) et GUTERMAN (H. S.). — Dysfonctionnement cortico-surrénale dans la goutte. VII^e congrès international des maladies rhumatismales. New-York, 30 mai - 3 juin 1949.
- WOLFSON (W. Q.) and LEVINE (R.). — The transport and excretion of uric acid in man. *Federation Proceed.*, 7, 136, 1948.
- WOLFSON (W. Q.), COHN (C.), LEVINE (R.), ROSENBERG (E. F.) and HUNT (H. D.). — Liver function and serum protein structure in gout. *Ann. Int. Med.*, 44, 598, 1949.
- WOLFSON (W. Q.), HUNT (H. D.), LEVINE (R.), GUTERMAN (H. S.), COHN, ROSENBERG (E. F.), HUDDLESTON (B.), DAKOTA (K.). — The transport and excretion of uric acid in man. A sex difference in urate metabolism. *J. Of. Clin. Endo.*, 9, 749-769, 1949.
- WOLFSON (W. Q.), GUTERMAN (H. S.), LEVINE (R.), COHN (C.), HUNT (H. D.) and ROSENBERG (E. F.). — On Endocrine finding apparently characteristic of gout: very low urinary 17 kerosteroid excretion with clinically normal androgenic function. *J. Clin. Endo.*, 9, 497-513 (Juin 1949).

II. — Thérapeutique : Etudes d'ensemble.

- AUBERTIN (E.). — La goutte et son traitement. *J. de Méd. de Bordeaux*, 129, 119-127, 1952.
- BARTELS (E. C.). — Successful treatment of gout. *Ann. Int. Med.*, 18, 21, 1943.
- BATALLA (E.). — Dos nuevas armas para el tratamiento de la gota. *Revista Espana de Reumat.*, 4, 397, 1952.
- BAUER and KLEMPERER. — Medical Progress. The treatment of gout. *New England J. Med.*, 231, 681-685, 1944.
- MC CABE (F. S.). — Gout. Recent Advances. *Bull. School Med. Uni. Maryland Baltimore*, 36, 126 (Juin 1951).
- CHABOT (J.). — Comment reconnaître et traiter une goutte. *La Clinique*, Nov. 1953, 423-432.
- CHABOT (J.) et CANET (L.). — Medication urico eliminatrice dans la goutte. *Sem. Hôp. de Paris*, 29, 2394-2397, 1953.
- COLLESON (L.), HADOT (S. E.). — Le traitement de la goutte et de ses complications les plus fréquentes. *Gazette Médicale de France*, Paris, 56, 585-587, 1949.

- COMMITTEE of the American Rheumatism Association. Primer on the Rheumatic diseases. Gout. *J. A. M. A.*, 152, 524-526, 1953.
- COMROE. — Arthritis. 1 Volume, 4^e éd. Philadelphie, 1949.
- COSTE (F.). — La goutte. *Traité de Médecine*. Masson, Edit. Tome IX, 624-690.
- Traitement de la goutte. *Progrès Médical*, 81, 179-83, 1953.
- DELAUNAY (A.), BASSET (G.) et VOISIN (G.). — Substances anti-inflammatoires. *Sem. Hôp. Paris*, 27, 1863-1877, 1951.
- GRAFE (E.). — Die Gicht, *Deut. Med. Vschr.*, 78, 867-871, 1953.
- GUDZENT (F.). — Der gichtisch rheumatische schmerz und seine bekämpfung von hautorgan her. *Medizinische Klinik*. (Berlin), 47, 781-783, 1952.
- GUTMAN (A. B.) and YU (T. F.). — Current principles of management in gout. *Am. J. Med.*, 13, 744-759, 1952.
- IZAR (G.). — Goutte. Hyperuricémie; leur traitement. *Minerva Medica*, 43, 291-293, 1952.
- KERSLEY, MANDEL et BENS. — Gout. *Annals of Rheumatic Disease*, 353, 1951.
- KERSLEY (D.). — Un cas unique de goutte. *Revue du Rhumatisme*, 17, 632-634, 1950.
- LACRONIQUE (F. R.). — Traitement de la goutte. *Répertoire Méd. Pratique*, Juillet-Août 1953, 425-435.
- LIÈVRE (J. A.). — Traitement de la goutte. *La Revue du Praticien*, 4, 119-128, 1954.
- LOEPER (J.). — Le rôle du laboratoire dans le diagnostic et le traitement de la goutte. *La Revue du Praticien*, 4, 129-134, 1954.
- MAUVOISIN (J.) et ROUZAUD (C.). — Aperçu sur le traitement actuel de la goutte. *Société de Médecine de Paris*, 21 mars 1952.
- MARSON (F. G. W.). — Radiological evidence of the value of treatment in gout. *Brit. J. of Radiol.*, 25, 539-642, 1952.
- MERKLEN (F. P.). — Thérapeutique de la goutte. *E. M. C. Thérapeutique*, Tome II, 25164.
- PAILLARD (H.) et FAUVERT (R.). — La goutte. Etude clinique anatomique et biologique. 1 Volume. J. B. Baillière, Editeur, *Thérapeutique de la goutte*, 127-142.
- PREZIOSI (P.). — Sulla terapia attuale della gota. *Riforma Med.*, 67, 417-418, 1953.
- RAVAULT (P. P.). — Les aspects actuels de la goutte. *Centre Médical*, 47-56, Mars 1950.
- RUIZ MORENO (A.). — Considérations sur la goutte telle qu'on l'observe actuellement à Buenos-Aires. *Sem. Hôp. Paris*, 28, 2369-2371, 1952.
- SAVY (P.). — Traité de thérapeutique clinique. 5^e édition. Masson, Ed., 2997-3017.
- SEIFERT (P.). — Conséquences diagnostiques et thérapeutiques de nos connaissances du métabolisme de l'acide urique dans la goutte. *Medizinische* (Stuttgart), 26, 888-891, 1952.

- SERRE. — La goutte chronique. *La Revue du Praticien*, 4, 109-118, 1954.
- SERRE (H.), MIROUZE (J.). — Aspects cliniques et traitement de la goutte articulaire. *Bulletin Médical*, 67, 119-124 (Mars) 1953.
- SMYTH (C. J.). — Current therapy of gout. *J. A. M. A.*, 152, 1106-1109, 1953.
- TALBOTT (J. H.). — Gout. Oxford University Press., 1943.
- The treatment of gout and gouty arthritis. *Cincinnati Journal of Medicine*, 33, 291-298, 1952.
- VIOLLE (P. L.). — La goutte. *E.M.C. Maladies de la Nutrition*, 10525-10529.
- WEISSENBACH. — Notions pratiques nouvelles sur la goutte et son traitement. *Les Actualités médico-chir. pratiques*, 171-180, 1953.
- WARTER (P. J.). — Advances in the treatment of gout. *J. M. Soc. N. Jersey*, 50, 328-332, 1953.
- WEIL (M. P.). — Etude clinique des accès de goutte aiguë. *La Revue du Praticien*, 4, 99-108, 1954.

III. — Thérapeutique : Etudes portant sur des points particuliers.

1) DIÉTÉTIQUE

- ADLERSBERG (D.) and ELLENBERG (M.). — Effect of carbohydrate and fat in the diet on uric acid excretion. *J. Biol. Chem.*, 128, 379, 1939.
- COSTE (F.), GRIGAUT (A.) et LAMOTTE (M.). — Le régime apurinique dans la goutte. *Le Monde Médical*, N° 935 (49^e année), 521-534, 15 avril 1939.
- COSTE (F.). — Fréquence et aspects cliniques actuels de la goutte. *S. H. P.*, 23^e année, 311-312, 1947.
- DELBARRE (F.), WEISSENBACH (R.) et LACRONIQUE (F.). — Considérations sur le régime alimentaire des gouteux. *Sem. Hôp. de Paris*, 29, 2385-2390, 1953.
- LEVIN (M. B.), GWYNN (B. A.). — The treatment of migraine, gout and Heberden's nodes. A factor common to these conditions. *Amer. J. Digest. Dis.*, 20, 107-108, 1953.
- LEVINE (R.). — Dietotherapy in gout. *J. Amer. Diet. Ass.*, 29, 441-442, 1953.
- LOCKIE and HUBBARD. — Gout : changes in symptoms and purine metabolism produced by high fat diets in four gouty patients. *J.A.M.A.*, 104, 2072-2075, 1935.
- MUGLER (A.). — Le régime dans la goutte. *Praxis* (Berne), 42, 444-446, 1953.
- La diététique du gouteux. *Presse Médicale*, 61, 967-969, 1953.
- NUTRITION REVIEWS — N. Y. — Diet and the metabolic defect in gout., 11, 107-108, 1953.
- WEISSENBACH (R. J.) et LIÈVRE (J. A.). — Le vin dans le régime des gouteux. Rapport au 1^{er} Congrès des médecins amis du vin, 1935.

2) COLCHICINE.

- BELLET, AMIARD, PESEZ et PETIT. — Sur le colchicoside. Synthèse partielle et constitution. *Académie de Pharmacie*, Séance 2 avril 1952.
- BOULET (P.), SERRE (H.), VEDEL (A.), VALLAT (G.), LABAUGE (R.). — Intoxication volontaire par la colchicine. Société des Sciences Médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen. Séance du 17 mars 1950.
- COSTE (F.) et DURUPT (L.). — La colchicine intraveineuse dans la goutte. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 284-285, Séance du 30 juin 1944.
- COSTE (F.), GALMICHE (P.) et SORS (C.). — Goutte compliquée de leucémie. Colchicine IV. *Revue Rhumatisme*, 15, 89-91, 1948.
- GRAHAM (W.), ROBERTS (J. B.). — Intravenous colchicine in the management of gouty arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, London, 12, 16-19, 1953.
- HUANT (E.). — Contribution à la chimiothérapie tumorale. *Gazette des Hôpitaux*, 126, 373-379, 1953.
- LEBLOND (C. P.) et SEGAL (G.). — Action de la colchicine sur la surrenale et les organes lymphatiques. *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, 128, 995, 1938.
- MUGLER (A.). — Action de la colchicine sur les accidents allergiques. *Annales de Médecine*, Paris, 51, 495-505, 1950.
- Données récentes concernant le mode d'action de la colchicine. *Strasbourg Médical*, 2, 143, 1951.
- Le traitement de l'attaque de goutte par la colchicine et l'A. C. T. H. *Ann. Med. Vittel*, 13, 33, 1952.
- MUGLER (A.). — Colchicine et A. C. T. H. *Sem. Hôp. de Paris*, 28, 136, 1952.
- L'accès de goutte à la lumière des recherches sur le mode d'action de la colchicine. *Ann. Med. Vittel*, 12, 29, 1951.
- Considérations concernant le traitement de l'attaque de goutte par la colchicine intraveineuse. *Ann. Med. Vittel*, 10, 29, 1949.
- MUGLER (A.), MANTZ (J. M.), MARGRAFF (M. A.). — Traitement des maladies allergiques par un nouveau dérivé du colchique, le Colchinoside. *Presse Médicale*, 61, 1121-1122, 1953.

3) SALICYLÉS.

- CHAMPY (C.) et DEMAY (M.). — Le mode d'action des salicylates (et analogues) se ramène-t-il à une action endocrine spécifique. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 135, 13, 1951.
- COCHRAN (J. B.), WATSON (R. D.) et REID (J.). — Mild Cushing's Syndrome due to aspirin. *Brit. Med. J.*, n° 4694, 1411, 1950.
- COSTE (F.), DELBARRE et BOUREL (M.). — Mode d'action du salicylate de sodium. Communication VIII^e Congrès international des maladies rhumatismales, Genève.

- DENIS (W.). — The influence of Salicylates on the elimination of uric acid and other warthe products from the blood. *J. Pharmacol.*, 7, 255, 1915.
- FRIEDMAN (M.) et BYERS (S. O.). — Effect of Sodium Salicylate upon the uric acid clearance of the Dalmatian dog. *Am. J. Physiol.*, 154, 167, 1948.
- GALIMARD (J. E.). — Metabolisme du salicylate de sodium. V. Effet du Salicylate sur la production et l'excrétion d'acide urique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 28, 153, 1946.
- JENNINGS (G. H.). — La valeur du salicylate de soude dans le traitement de la goutte. *Reports on chronic rheumatic diseases*, 3, 106, 1937.
- KLEMPERER (F.) and BAUER (W.). — Influence of aspirin on urate excretion. *J. Clin. Invest.*, 23, 950, 1944.
- LAMOTTE (M.). — Recherches sur l'excrétion des composés uratiques chez les gouteux. *Revue du Rhumatisme*, N° 4, 7^e année, 155-178, Avril 1940.
- MARCHE (J.). — Aspirine et Salicylate. *Gazette médicale de France*, 58, 421-429, 1951.
- MARSON (F. G. W.). — Studies in gout with particular reference to value of sodium salicylate in treatment. *Quarterly Journal of Medicine*, Oxford, 22, 309, 1953.
- MASSEL (B. F.), O'CONNEL (P. A.) et ROY (A. J.). — Effet de certains médicaments antirhumatismaux sur la réponse de la cortico-surrénale à l'A. C. T. H. Communication VIII^e Congrès international des Maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- RAVAULT (P.), VIGNON (G.), FRAYSSE (H.). — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu et subaigu de l'adulte. *Gazette médicale de France*, 57, 369, 1950.
- ROCKWOOD (E. W.). — The influence of salicylate upon the uric concentration of the blood. *Am. J. Physiol.*, 25, 34, 1909.
- ROSKAM (J.) et CAUWENBERGE (H. Van). — Cortisone A. C. T. H. et salicylés dans le traitement des rhumatismes inflammatoires et des états similaires. *Presse Médicale*, 60, n° 63, 1344-1347, 8 octobre 1952.
- ROSKAM (J.). — Une médication hormonopoiétique la salicylothérapie. *Exposés annuels de Biochimie médicale*. XV, 31-51, 1953.
- SMITH (P. K.). — Certain aspects of the pharmacology of the salicylate. *J. Pharm. Exper. Therapeutes*, 97, 353, 1949.

4) CINCOPHÈNE.

- BLANCHARD (K. C.), DEABORN (E. H.), MAREN' (T. H.), MARSHALL (E. K.), — Stimulation de l'antéhypophyse par certains dérivés de l'acide cinchoninique. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* Baltimore, 86, 83-88, 1950.

- BLANCHARD (K. C.), HARVEY (A. M.), HOWARD (J. E.), KATTUS (A.), MARSHALL (E. K.), NEWMAN (E. V.), ZUBROD (C. G.). — Action de l'acide 3 hydroxy, 2 phénylcinchoninique sur la maladie rhumatismale. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, Baltimore, 81, 50-60, 1950.
- CACHIN (M.) et PIARD (A.). — Les ictères du cinchophène. *Sem. Hôp. Paris*, 25, 330-334, 1949.
- IVERSEN (M.). — Traitement de la goutte par l'« Oxinofen » (3 hydroxy, 2 phénylcinchoninic acide). *Ugeskrift for Læger*, Copenhague, 114, 960-962, 17 juillet 1952.
- JAGER (B. V.). — Action fixatrice sur les protéines et action clinique de l'acide 3 hydroxy 2 phénylcinchoninique. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 90, 121-130, 1952.
- LAPP (Ch.). — Application de la cinétique d'élimination des drogues aux substances métaboliques. Cas de l'élimination expérimentale de l'acide urique. *Académie de Pharmacie*. Séance du 7 décembre 1949.
- MAREN (T. H.). — Appréciation de l'activité antipyrétique des dérivés de l'acide cinchoninique. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* (Baltimore), 101, 313-316, 1951.
- MARSHALL (E. K.), BLANCHARD (K. C.). — Effet anti-diurétique des dérivés de l'acide 3 hydroxycinchoninique. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (Baltimore), 95, 185-190, Février 1949.
- MARSHALL (F. K.), EARBORN (E. H. D.). — Certains aspects de la pharmacologie de l'acide 3 hydroxy 2 phénylcinchoninique. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* (Baltimore), 87, 36-49, 1950.
- QUEVAUVILLER (A.). — L'acide phénylcinchoninique et ses isologues tiophéniques diminuent ou accroissent selon les doses l'excrétion expérimentale de l'acide urique chez le lapin. *Thérapie* (Paris), 4, 172-176, 1949.
- Les modifications de la calcémie provoquée par le cinchophène. *Académie de Pharmacie*, Séance du 7 décembre 1949.
- RENWIE (J. B.), MILNE (J. A.), SOMMERVILLE (J.). — Essai d'un dérivé de l'acide cinchoninique dans quelques affections du collagène. *British Medical Journal* (London), 4703, 383-388, 1951.
- SIMPSON (J.) and BUNIM (J. J.). — Anti-rheumatic effects of 3 hydroxy 2 phénylcinchoninic acide (H P C) in gout rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *American Journal of Medical Sciences* (Philadelphia), 222, 523-530, 1951.
- SOLARI (S.) et CURZIO (Al.). — Sur l'action de l'acide 2 phényl quinoline 3 hydroxy 4 carbonyl dans les maladies rhumatismales (Recherches expérimentales et cliniques). *Reumatismo*, 5, 242-248, 1953.

5) A. C. T. H. ET CORTISONE.

- BARBE (G. G.). — Conceptions nouvelles de la goutte rhumatismale. Déductions thérapeutiques. *Thèse de Paris*, n° 765, 1952, 41 pages dactylographiées.

- BATTERMAN (R. L.) and TRAEGER (C. H.). — Steroïd induced gout in rheumatoid patients with prolonged cortisone therapy. *J. Clin. Invest.*, 32, 553, 1953.
- BENEDICT, FORSHAM et ROCHE. — The effect of salicylate and A. C. T. H. upon the miscible pool of uric acid in gout. *J. Clin. Invest.*, 29, 1104-1111, 1950.
- BISHOP, GARNER and TALBOTT. — Effect of colchicine and cortisone on uric acid metabolism in gout. *Federation Proc.*, 9, 151-152, 1950.
- BOLAND (E. W.). — The effects of cortisone and Adréno corticotropic hormone on certain rheumatic diseases. *California Med.*, 72, 405-414, 1950.
- BROIDE (L.). — Cortisone dans la crise aiguë de goutte. *Prrensa Médica Argentina* (Buenos-Aires), 38, 1429, 1951.
- CAMUS et GODLEWSKI. — Action de la cortisone et de l'A. C. T. H. sur les polyarthrites chroniques et sur la goutte. *Suppl. du Paris Médical*, 2, 85-95, 1949.
- COSTE, PIGUET, DELBARRE et FREZAL. — A.C.T.H. et Cortisone dans le traitement de la goutte chronique. *Ann. de Med.*, 53, 647-673, 1952.
- COSTE, GALMICHE et PIGUET. — Action thérapeutique de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans la goutte. *Revue Rhum.*, 18, 215-223, 1951.
- COSTE (F.). — Les accidents de la corticothérapie surrénale. *Thérapie*, 7, 377-383, 1952.
- FORSHAM (P. H.), THORN (G. W.), BERGNER (G. E.) and EMERSON (K.). — Metabolic changes induced by synthetic 11 dehydrocorticosterone acetate. *Am. J. Med.*, 1, 105, 1946.
- FORSHAM (P. H.), THORN (G. W.), PRUNTY (F. T. G.) and HILLS (A. G.). — Clinical studies with pituitary adrenocorticotrophin. *J. Clin. Endocrinol.*, 8, 11, 1948.
- FRIEDLANDER (R. D.). — La cortisone associée à la colchicine dans le traitement de la goutte aiguë. *J.A.M.A.*, 145, 11-14, 1951.
- GUTMAN and YU. — Effect of A.C.T.H. in gout. *Am. J. Med.*, 9, 24-30, 1950.
- HELLMANN (L.) et Coll. — The effect of A.C.T.H. on renal hemodynamics and uric acid clearance. *Feder. Proc.*, 7, 5-12, 1948.
- HELLMANN (L.). — Production of acute gouty arthritis by adrénocorticotrophin. *Science*, 109, 280-281, 1949.
- HENCH (P. S.), SLOCUMB (C. H.), POLLEY (H. F.), KENDALL (E. C.). — Effect of cortisone and pituitary adrénocorticotrophic hormone on rheumatic diseases. *J. A. M. A.*, Vol. 144, 1327-1335, 1950.
- HENCH (P. S.), KENDALL (E. C.), SLOCUMB (C. H.) and POLLEY (H. F.). — Effects of Cortisone acetate and Pituitary A.C.T.H. on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. A Study in clinical physiology. *Arch. Int. Med.*, 85, 545-666, 1950.
- HOLLANDER (J. L.), BROWN (E. M.), RUSSEL-ELKINTON (J.). — A. C. T. H., and Testosterone in gouty arthritis. Preliminary report. *Proc. of the Second Clin. A. C. T. H. conf.* Volume II, 122, 5, 1951.

- HOLLANDER (J. L.), BROWN (E. M.), JESSAR (R. A.) and BROWN (C. Y.). — Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. *J. A. M. A.*, Vol. 147, 1629-1635, 1951.
- HOLLANDER (J.-L.), BROWN (E. M.), JESSAR (R. A.) et CRITTENDEN (J. O.). — Dix mille injections intra-articulaires d'hydrocortisone. Deux ans 1/2 d'expérience clinique. Communication, VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 1953.
- INGBAR, KASS, BURNETT, RELMAN, BURROWS and SIMON. — The effects of A.C.T.H. and Cortisone on renal tubular transport of uric acid phosphorus and electrolytes in patient with normal renal and adrenal fonction. *Proced. Second Clini. A.C.T.H. Conf.*, Tome I, 130, 1951.
- INGLE (D. J.). — Biologie properties of Cortisone. *J. Cl. Endo.*, 10, 1312-1354, 1950.
- ISEMFIN et MAYMARD. — Rhumatisme goutteux polyarticulaire résistant à la cortisone et à l'A.C.T.H., guéri par la pyrethothérapie. *Revue du Rhumatisme*, 19, 60, 1952.
- JALLET (M.). — Goutte Traitement par A.C.T.H. et Cortisone. *Thèse Méd.*, Paris, n° 879, 1951.
- KAUFFMANN (F.). — Diagnosis and Treatment of Gout Effect of A.C.T.H. in acute attack. *Am. Practitioner and digest of treatment* (Philadelphia), 2, 146-151, 1951.
- KENDRICK, SCHOENBERGER, DYNIEWICZ, GRIMELLI and KEETON. — Studies of renal fonction in patients receiving A.C.T.H. and Cortisone. *J. Lab. and Clin. Med.*, 36, 844, 1950.
- LACROIX (A.), ANTOINE (G.), AMSALLEN (H.) et TIMSIT (E. D.). — Goutte et A.C.T.H. *Sté Med. des Hôp. d'Alger*. Séance 8, V, 1951.
- LIÈVRE (J. A.), BLOCH, MICHEL (H.), HENRY (R.), THÉVENET (M.). — Pratique de la Cortisone et de l'A.C.T.H. dans le rhumatisme et la goutte. *Presse médicale*, 59, 197-199, 1951.
- LIÈVRE (J. A.). — L'hormone corticotrope de l'hypophyse (A.C.T.H.) dans le rhumatisme et dans la goutte. *P. M.*, 57, 1253-1255, 1949.
- LOUYOT (P.) et Mlle MARTIN. — Le comportement des polyarthrites goutteuses ou le traitement hormonal. *Revue du Rhumatisme*, 19, 751-752, 1952.
- MARGOLIS (H. M.) and CAPLAN (P. S.). — Treatment of acute gouty arthritis with A.C.T.H. *J. A. M. A.*, 142, 256-258, 1950.
- PERLES. — Notions récentes sur la cortisone et l'A.C.T.H. dans la pratique rhumatologique. *Bulletin médical*, n° 7, 163, 1951.
- PIGUET (B.). — L'Hormono-thérapie cortico-surrénale comme thérapeutique urico-éliminatrice dans la goutte chronique. *Sem. Hôp.* Paris, 29, 2398-2405, 1953.
- RAVAULT (P. P.), VIGNON (G.) et DETRY (R.). — La goutte à forme de P. C. E. *Revue du Rhumatisme*, 19, 729-736, 1952.
- ROBECCHI (A.), CAPRA (R.). — L'idrocortisone (composto E) prime esperienze cliniche in campo reumatologico. *Minerva medica*, 43, 1259-63, 1952.

- RUIZ-MORENO (A.). — Tratamiento del reumatismo por los steroides. Rapport VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 130-153, 24-28 août 1953.
- SERRE (H.), MIROUZE (J.), BONNET (H.). — Colchique et hormones hypophyso-surrénales dans le traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme*, 19, 718-721, 1952.
- DE SÈZE (S.) et Collaborateurs. — Indications, résultats, accidents de la cortisone et de l'A. C. T. H. en rhumatologie d'après une expérience portant sur 112 cas. *Semaine des Hôp. de Paris*, 27, 2354-2359, 1951.
- DE SÈZE (S.), RYCKEWAERT (A.), ROBIN (J.) et RENIER (J. C.). — Limites et échecs de l'A. C. T. H. en Rhumatologie. *Revue du Rhumatisme*, 19, 596-607, 1952.
- SPIES (T. D.) and ESTONE (R.). — Relief of symptoms of acute gout and rheumatoid arthritis by means of A.C.T.H. *Southern Medical Journal*, Birmingham, 42, 720, 1949.
- SPRAGUE (R. G.), POWER (M. H.), MASON (H. L.), ALPERT (A.), MATHIESON (D. R.), HENCH (P. S.), KENDALL (E. C.), SLOCUMB (C. H.) et POLLEY (H. F.). — Observation on the physiologic effects of Cortisone and A. C. T. H. in man. *Arch. Int. Med.*, 85, 199-253, 1950.
- THORN (G. W.), FORSHAM (P. H.), BENNETT (L. L.), ROCHE (M.), REISS (R. S.), SLESSOR (A.), FLINK (E. B.) and SOMERVILLE (W.). — Clinical and metabolic changes in Addison's disease following the administration of compound E Acetate. *Tr. A. Am. Physicians*, 62, 233, 1949.
- THORN (G. W.) et FORSHAM (P. H.). — Metabolic changes in man following adrenal and pituitary hormone administration. Recent progress in Hormone research. *N. Y. Academic Press.*, Vol. 4, 229-288, 1949.
- THORN (G. W.) et collaborateurs. — The clinical usefulness of A. C. T. H. and Cortisone. *New England J. Med.*, 2, 42, 783-793 (18 mai), 824-834 (25 mai), 865-872 (1^{er} juin 1950).
- WOLFSON (W. Q.) et COHN (C.). — The rôle of A. C. T. H. and of adrenal cortical steroids in the pathological physiology and experimental therapeutics of clinical gout. *Proc. of the first clinical A.C.T.H. conference*, 241-283, 1950.
- WOLFSON (W. Q.), HUNT (H. D.), COHN (C.), ROBINSON (M. D.) and DUFF (I. F.). — A.C.T.H. and Colchicine in the clinical treatment of acute gouty arthritis: physiological considerations and review of therapeutic Results in 51 attacks. *J. Michigan M. Soc.*, 49, 1058-1064, Sept. 1950.
- WOLFSON (W. Q.), THOMPSON (R. E.), ROBINSON (W. D.), DUFF (I. F.), COHN (C.), LEWIS (L.) and HUNT (H. D.). — The development, evaluation and clinical use of long acting A.C.T.H. preparations. *Proc. Second. Clin. A.C.T.H. Conf.*, 2, 1, 1951.
- WOLFSON (W. Q.) and ROBINSON (W. D.). — A vascular disturbance as the local mechanism of the acute attack of gout: its rapid reversal by adequate treatment with A. C. T. H. *J. Lab. Clin. Med.*, 38, 961, 1951.

6) IRGAPYRINE ET PHÉNYLBUTAZONE.

- La Phénylbutazone dans le traitement du rhumatisme. — Communications 84 à 106, VIII^e Congrès International des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- COSTE (J.), DELBARRE (F.) et BOUREL (M.). — Etude de quelques modifications biologiques produites par la Phénylbutazone. Communication, VIII^e Congrès International des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- FABRE (J.) et FALBRIARD (A.). — Les œdèmes pyrazoliques. *Sem. Hôp. Paris*, 30, 444-447, 1954.
- GUEGUEN (Y.). — Traitement de la goutte par la phénylbutylpyrazolidine. Ligue Française contre le rhumatisme. Séance du 10 juin 1953.
- KIDD (F. G.), BOYCE (K. C.) and FREYBERG (R. H.). — Clinical studies of phenyl-butazone (butazolidin) and Butapyrine (Irgapyrin) in rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis and gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 12, 20-24, 1953.
- KOLLER (F.). — Le traitement de l'accès de goutte aigu par l'Irgapyrine et la Butazolidine. Communication, VIII^e Congrès International des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- KUSELL (W. C.), SCHAFFARZICK (R. W.) et MANKLE (E. A.). — Phenylbutazone (butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout. *J. A. M. A.*, 149, 729-734, 1952.
- KUSELL (W. C.), SCHAFFARZICK (R. W.), NAUGLER (W. E.), GAUDIN (G. P.), MANKLE (E. A.) et BROWN (B.). — Phenylbutazone dans la goutte. Communication, VIII^e Congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- LUCHERINI (T.), CONESTABLE (E.), NATALE (P.) et GOSPODINOFF (A.). — La butazolidine dans le rhumatisme aigu et chronique et ses rapports éventuels avec les hormones stéroïdes. Communication, VIII^e Congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- MICHOTTE (L. J.). — Traitement de la goutte par le Benemide et la phénylbutazone. *Acta Physioth. Belg.*, 8, 85-97, 1953.
- PLICHET (A.). — Le traitement des arthrites rhumatismales et de la goutte par la phénylbutazone. *Presse médicale*, 60, 1277-1278, 1952.
- RATTI (G.), PASARGIKLIAN (E.) et BALLABIO (C. B.). — Sur les indications et sur certaines modalités de l'emploi de la Phénylbutazone (Butazolidine) avec remarques particulières concernant le rhumatisme. *Reumatismo*, 5, 231-241, 1953.
- DE SÈZE (S.) et LEVERNIEUX (J.). — Notre expérience de la Butazolidine. Communication, VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.
- La Butazolidine dans les affections rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 20^e année, 6-13, 1953.

SIGUIER (F.), ZARA (M.), PERLES (L.), CHIMENES (H.) et LAGRUE (G.). — Les accidents digestifs graves dus à la phénylbutazone. *Sem. Hôp. Paris*, 29, 3659-3666, 1953.

7) BÉNÉMID.

BISHOP (C.), GARNER (W.), TALBOTT (J. H.). — The effect of benemid on uric acid metabolism in one normal and one gouty subject. *J. Clin. Invest.*, 30, 889-895, 1951.

BURNELL (J. M.) et KIRBY (W. M. M.). — Valeur du Bénémid pour élever la teneur du sérum en pénicilline. *J. Clin. Inv.*, 30, 697, 1951.

CANET (Luc). — Contribution à l'étude d'un nouvel urico éliminateur dans le traitement de la goutte : la probenecid. *Thèse Paris*, N° 534, 1953, Dactylographiée 74 pages (18, VI, 53).

CHABOT (J.). — Traitement de fond de la goutte chronique : le Benemid, nouvel agent uricosurique. *Supplément Rev. Prat.*, 5, 175, 1952.

COSTE (F.), CHABOT (J.) et CANET (L.). — Action urico-éliminatrice du Probenecid (Benemid) dans 12 cas de goutte. *Revue du Rhumatisme*, 20, 632-636, 1953.

COUNCIL ON PHARMACY and CHEMISTRY. — Probenecid. *J. A. M. A.*, 151, 298-299, 1953.

GUTMAN (A. B.) and YU (T. F.). — Benemid as uricosuric agent in chronic gouty arthritis. *Tr. A. Am. Physicians*, 64, 279, 1951.

HORWITZ (M.), SOUGIN MIBASHAN (R.). — Effets cliniques et biochimiques du Benemid dans 50 cas de goutte. Communication VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.

PASCALE (L. R.), DUBIN (A.) and HOFFMAN (W. S.). — Therapeutic value of probenecid (benemid) in gout. *J. A. M. A.*, 149, 1188, 1952.

SIROTA (J. H.), YU (T. F.) and GUTMAN (A. B.). — Effect of benemid on urate clearance and other discrete renal functions in gouty subjects. *J. Clin. Investigation*, 31, 692, 1950.

SMITH (R. T.), STRICKLAND (S. L.), MAGUIRE (E. F.), HERMANN (I. F.). — Benemid R dans la goutte. Communication, VIII^e congrès international des maladies rhumatismales, Genève, 25 août 1953.

TALBOTT (J. H.), BISHOP (C.), NORCROSS (B. M.) et MAXWELL-LOCKIE (L.). — The Clinical and metabolic effects of Benemid in patients with gout. *Trans. A. Am. Phys.*, 64, 372-377, 1951.

TALBOTT (J. H.), LOCKIE (L. M.), NORCROSS (B. M.) et BISHOP (C.). — Effets cliniques et métaboliques du Bénémid. *Ann. Rheum. Dis.*, 11, 294, 1953.

YU (T. F.) and GUTMAN (A. B.). — Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. *Am. J. Med.*, 11, 765, 1951.

8) AUTRES THÉRAPEUTIQUES.

COSTE (F.), GRIGAUT (A.), AUQUIER (L.). — Le traitement de la goutte par la vitamine B1. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 6, 312-318, 14 fév. 1947.

- DANAUX (R.). — La radiothérapie de la goutte. *Acta Physiotherapica et Rheumatologica Belgica* (Bruxelles), 8, 42-48, 1953.
- DECAUX (F.). — La phytothérapie de la goutte. *Revue du Rhumatisme*, 19, 757-758, 1952.
- FORESTIER (J.) et CERTONCINY (Mlle A.). — La goutte polyarticulaire chronique et son traitement par les métaux lourds. *Bull. Acad. Med.*, 133, 243-245, 1949.
- FORESTIER (J.) et CERTONCINY (Mlle). — Goutte, polyarthrite chronique et action des métaux lourds. Ligue Française contre le rhumatisme, Séance du 23 mai 1952.
- GRANIRER (L. W.). — Isolation of an anti gouty factor from post-partum plasma. Preliminary report, *N. York State J. M.*, 53, 1551-3, 1953.
- HOWE (G. W.), ARMBRUST (C. A.), LÉVY (M. D.) and WAGNER (E. L.). — Preliminary report of antirheumatic action of Heparin and Paritol C in gout and Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Medical Sciences* (Philadelphia), 223, 258-262, 1952.
- PELLET (Ch.). — La Crénothérapie de la goutte à la lumière des dernières acquisitions physio-pathologiques. *Revue du Rhumatisme*, 19, 759, 1952.
- RAYNAUD (R.) et FOURRIER (A.). — Angor chez un goutteux. Traitement par l'Héparine. *Société médicale des Hôpitaux d'Alger*. Séance du 8 mars 1950.
- SÉRANE (J.). — Sur un cas de goutte grave polyarticulaire. Effet favorable de l'autohémothérapie. *Concours Médical*, 71, 255-256, 1949.
- VIOLLE (P. L.). — Goutte et traitement anti-allergique. *Presse Médicale*, 55, 882, 1947.
- WEITZNER (H. A.). — Gout and insulin hypoglycemia, *Brit. M. J.*, 1251, 1952.



TABLE DES MATIERES

Introduction — Historique	11
Physiopathologie	13
Pathogénie des troubles du métabolisme de l'acide urique ..	13
Origine des crises de goutte	29
Traitement classique de la goutte	33
Diététique et hygiène de vie	33
Colchique	35
Aspirine et salicylate	40
Les dérivés de l'acide phénylquinoléine carbonique	42
Autres thérapeutiques	43
Cures thermales	45
Thérapeutiques nouvelles de la goutte	47
A.C.T.H. et cortisone	47
Irgapyrine et phénylbutazone	72
Bénémid	80
Indications thérapeutiques	83
Conclusions	87
Bibliographie	89

